

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Geerling

**Analyse von Frühveränderungen der Retina
und ihre Assoziation zu diabetischen Veränderungen des
kornealen Nervenfaserverplexus bei Typ-2 Diabetes mellitus**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Nadine Steingrube

(2024)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Rainer Guthoff

Zweitgutachter: PD Dr. med. Marius Ringelstein

Meiner Mutter und Großmutter gewidmet

Zusammenfassung

Die diabetische Retinopathie (DR) ist die häufigste Erblindungsursache bei Menschen zwischen 20 und 65 Jahren in westlichen Ländern. Als weiteres kann eine Diabetes mellitus (DM)-induzierte neurotrophe Keratopathie entstehen. Bevor sich eine typische DR zeigt, können sich möglicherweise Veränderungen im Sinne einer frühen retinalen Neurodegeneration manifestieren. Die bisherigen Ergebnisse zu als Zeichen der Neurodegeneration interpretierbaren retinalen Schichtdickenveränderungen von Patienten mit Typ-2 DM mittels Spektral-Domänen optischer Kohärenztomographie (engl. *spectral domain optical coherence tomography*, SD-OCT) sind in der Literatur derzeit uneinheitlich. Ziel der vorliegenden Studie war daher die retinale Schichtdickenanalyse mittels SD-OCT an einem größeren Kollektiv von kürzlich diagnostizierten Patienten mit Typ-2 DM ohne klinische Anzeichen einer manifesten DR bei zusätzlicher Bestimmung von Kontrastempfindlichkeit und Visus. Ferner sollte der (zeitliche) Zusammenhang zwischen kornealen Nervenfaserschäden und retinalen Schichtdickenunterschieden bei DM-Patienten untersucht werden.

Folgende Ergebnisse zeigten sich: es fanden sich keine signifikanten retinalen Schichtdickenunterschiede bei Patienten mit Typ-2 DM im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Positive statistisch signifikante Korrelationen bestanden zwischen den nasal ausgerichteten makulären und den temporalen peripapillären Schichtdicken. Trotz des frühen Krankheitsstadiums des Typ-2 DM war die Kontrastempfindlichkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert, bei gleichbleibendem Visus. Zusammenhänge zwischen makulären Schichtdickenänderungen und den Veränderungen am kornealen Nervenfaserverplexus waren nicht nachweisbar.

Die vorliegende Studie weist im Einklang mit anderen Literaturauffassungen darauf hin, dass die Bestimmung des Kontrastsehens bei DM-Patienten eine sinnvolle Untersuchungsmethode zur Detektion eines frühen neuronalen Schadens an der Netzhaut sein kann. Mittels SD-OCT messbare retinale Schichtdickenunterschiede im Rahmen des Typ-2 DM werden möglicherweise erst nach längerer Erkrankungsdauer signifikant manifest. Wegen fehlender Korrelation zwischen retinalen Schichtdicken- und Hornhautveränderungen des Typ-2 DM können die kornealen Nervenfaserverparameter keine Biomarker für die DR-Entwicklung im frühen Stadium sein. Eine longitudinale Analyse des zeitlichen Verlaufs struktureller retinaler Veränderungen im Verhältnis zum Fortschreiten des DM erscheint sinnvoll und könnte zu einem besseren Verständnis der Pathogenese der DR beitragen.

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is the most common cause of blindness in people between 20 and 65 years of age in western countries. Diabetes mellitus (DM)-induced neurotrophic keratopathy may also develop. Prior to the appearance of characteristic microvascular changes, changes in terms of early retinal neurodegeneration may be manifested. Previous findings on retinal layer thickness changes in patients with type-2 DM that can be interpreted as signs of neurodegeneration using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) are currently inconsistent in the literature. Therefore, the aim of the present study was to perform retinal layer thickness analysis by SD-OCT in a larger collective of recently diagnosed patients with type-2 DM without clinical signs of manifest DR with additional determination of contrast sensitivity and visual acuity. Furthermore, the (temporal) relationship between corneal nerve fiber damage and retinal layer thickness differences in DM-patients should be investigated.

Following results were found: there were no significant retinal thickness differences in patients with type-2 DM compared to healthy controls. Positive statistically significant correlations existed between nasally aligned macular and temporal peripapillary layer thicknesses. Despite the early stage of type-2 DM, contrast sensitivity was significantly reduced compared to the control group, with no change in visual acuity. There were no correlations between macular layer thickness changes and changes in the corneal nerve fiber plexus.

The present study suggests, in line with other literature, that the determination of contrast vision in DM-patients may be a useful examination method for the detection of early neuronal damage to the retina. Retinal layer thickness differences measurable by SD-OCT may only become significantly manifest in type-2 DM after a longer duration of disease. Due to absence of correlation between retinal layer thickness and corneal changes in type-2 DM, corneal nerve fiber parameters cannot be biomarkers for early stage DR development. A longitudinal analysis regarding the time course of structural retinal changes in relation to the progression of DM appears useful and could contribute to a better understanding of DR pathogenesis.

Abkürzungen

AION.....	anteriore ischämische Optikusneuropathie
BMI.....	Body-Mass-Index
CCM.....	engl.; <i>corneal confocal microscopy</i>
DM.....	Diabetes mellitus
DR.....	diabetische Retinopathie
ETDRS.....	engl.; <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FD-OCT.....	engl.; <i>fourier domain optical coherence tomography</i>
FIS.....	Fotorezeptorinnensegmente
GCL.....	engl.; <i>ganglion cell layer</i>
GDS.....	engl.; <i>German Diabetes Study</i>
GFAP.....	engl.; <i>glial fibrillary acidic protein</i>
HbA1c.....	Hämoglobin A1c
ICC.....	Intraklassenkorrelationskoeffizient
INL.....	engl.; <i>inner nuclear layer</i>
IPL.....	engl.; <i>inner plexiform layer</i>
NAAION.....	nicht-arteriitisch bedingte anteriore ischämische Optikusneuropathie
OCT.....	engl.; <i>optical coherence tomography</i>
ONL.....	engl.; <i>outer nuclear layer</i>
OPL.....	engl.; <i>outer plexiform layer</i>
RNFL.....	engl.; <i>retinal nerve fiber layer</i>
RPE.....	engl.; <i>retinal pigment epithelium</i>
SD-OCT.....	engl.; <i>spectral domain optical coherence tomography</i>
TD-OCT.....	engl.; <i>time domain optical coherence tomography</i>
VEGF.....	engl.; <i>vascular endothelial growth factor</i>
Abb.....	Abbildung
engl.....	Englisch
µm.....	Mikrometer
mm.....	Millimeter
nm.....	Nanometer

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract.....	II
Abkürzungen	III
Inhaltsverzeichnis	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Anatomie des Auges	2
1.1.1 Aufbau und Funktion der Retina.....	2
1.1.2 Aufbau und Funktion der Kornea	7
1.2 Auswirkungen von Typ-2 Diabetes mellitus (DM) auf Retina und Kornea	9
1.2.1 Diabetische Retinopathie (DR)	9
1.2.1.1 Diabetische Retinopathie (DR) als Vaskulopathie.....	9
1.2.1.2 Diabetische Retinopathie (DR) als Neuropathie	10
1.2.2 Diabetische Veränderungen am kornealen Nervenfaserverplexus.....	13
1.3 Optische Kohärenztomographie (OCT).....	14
1.3.1 Zeit-Domänen optische Kohärenztomographie (TD-OCT).....	17
1.3.2 Spektral-Domänen optische Kohärenztomographie (SD-OCT)	18
1.4 Hypothesen und Ziele der Arbeit.....	18
2 Material und Methoden.....	21
2.1 Studiendesign und Auswahlkriterien des Studienkollektivs	21
2.2 Apparative Untersuchungen	22
2.2.1 Bestimmung von Visus und Kontrastsehen	22
2.2.2 Funduskopie	22
2.3 Retinale Schichtdickenanalyse mittels SD-OCT	22
2.3.1 Makula	23
2.3.2 Peripapilläre Netzhaut.....	28
2.3.3 Korrelation der makulären und peripapillären Messwerte.....	30
2.3.4 Korrelation der makulären Messwerte mit vorhandenen kornealen Messwerten.....	30
2.4 Statistische Auswertung.....	31
3 Ergebnisse.....	32
3.1 Demographische Daten	32
3.2 Visus und Kontrastsehen	32
3.3 Funduskopie.....	33
3.4 Makula – Automatische Messungen	33
3.5 Makula – Semi-automatische Messungen	34
3.6 Vergleich der Messmethoden an der Makula	35
3.7 Peripapilläre Messungen	36
3.8 Korrelation der makulären und peripapillären Messwerte	37
3.9 Korrelation der makulären Messwerte mit vorhandenen kornealen Messwerten	38
4 Diskussion	41
4.1 Ergebnisdiskussion	41
4.1.1 Makuläre Messungen	41
4.1.2 Vergleich der Messmethoden an der Makula	46
4.1.3 Peripapilläre Messungen	48
4.1.4 Korrelation der makulären und peripapillären Messwerte.....	52
4.1.5 Visus und Kontrastsehen.....	54
4.1.6 Korrelation der makulären Messwerte mit vorhandenen kornealen Messwerten.....	56
4.2 Methodenkritik	58
4.3 Ausblick und klinische Bedeutung.....	62

Abbildungsverzeichnis.....	64
Tabellenverzeichnis.....	67
5 Literaturverzeichnis	69

1 Einleitung

Diabetes mellitus (DM) ist eine bedeutende Systemerkrankung, dessen Inzidenz in den letzten Jahrzehnten weltweit deutlich angestiegen ist (1). Im Jahr 2021 waren weltweit circa 537 Millionen Erwachsene an DM erkrankt (2), im Vergleich zu 108 Millionen im Jahr 1980 (3). Epidemiologische Analysen zeigen, dass im Jahr 2045 die globale Prävalenz bei etwa 783 Millionen liegen wird (2). Diese steigende Prävalenz ist auf verbesserte Maßnahmen in der Diagnosestellung, gestiegene Lebenserwartung, zunehmenden Bewegungsmangel, veränderte Ernährungsgewohnheiten und damit verbundenes Übergewicht zurückzuführen (4,5).

DM ist die endokrine Erkrankung mit der häufigsten Augenbeteiligung und die diabetische Retinopathie (DR) eine bedeutende Spät komplikation von DM (1). Die DR ist die fünfthäufigste Ursache für Erblindungen weltweit und stellt in den Industrienationen die Haupterblindungsursache unter der Bevölkerung im arbeitsfähigen Alter dar (1,6,7). Im Jahr 2020 waren weltweit 103 Millionen Erwachsene an DR erkrankt. Es wird geschätzt, dass es im Jahr 2045 einen Anstieg um 56% auf 161 Millionen an DR erkrankte Patienten geben wird (8). Mit circa 90% ist die Mehrheit der DM-Patienten an Typ-2 DM erkrankt (6). Davon werden circa 80% der insulinpflichtigen Typ-2 DM-Patienten und 50% der nicht-insulinpflichtigen Typ-2 DM-Patienten nach circa 20 Jahren Erkrankungsdauer eine DR entwickeln (6,9,10). Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass metabolische Faktoren wie Hyperglykämie, Hypertonie und Dyslipidämie Einfluss auf die Inzidenz und Progression der DR, insbesondere des Makulaödems haben. Ungeachtet allgemeiner Verbesserungen in der DM-Versorgung persistieren Komplikationen aufgrund vielfältiger Ursachen. Auch Patienten, die eine intensive metabolische Kontrolle erhalten konnten, entwickeln noch zu 20% nach 30 Jahren Erkrankungsdauer eine proliferative DR (4).

Zudem kann bei langjährigem DM eine diabetische neurotrophe Keratopathie auftreten (11). So reagiert die Hornhaut ebenfalls empfindlich auf anhaltende metabolische Schwankungen im Rahmen des DM, was zu kornealen degenerativen Veränderungen wie Neuropathie und Epithelverletzungen sowie schließlich zu kornealen Ulzerationen und Erblindung führen kann (11,12). Epidemiologischen Schätzungen zufolge werden 47-64% aller DM-Patienten im Erkrankungsverlauf eine neurotrophe Keratopathie entwickeln (11,13).

Vor diesem Hintergrund und um Folgeschäden zu vermeiden, ist es dringend erforderlich, das Verständnis zu verbessern, wie DM das Auge schädigt und wie die okulären diabetischen Veränderungen frühzeitig erkannt werden können (4).

1.1 Anatomie des Auges

1.1.1 Aufbau und Funktion der Retina

Die Netzhaut (lat. *Retina*) ist als betroffene anatomische Struktur bei der DR der Hauptakteur. Sie liegt im hinteren Augenabschnitt als innerste von drei Schichten des Augapfels (siehe Abb. 1). Sie enthält Nerven- und Sinneszellen, die visuelle Impulse aufnehmen, verarbeiten und über den Sehnerv (lat. *Nervus opticus*, *N. opticus*) an das Sehzentrum im Okzipitallappen des Gehirns weiterleiten. Embryonalgeschichtlich geht die Netzhaut aus dem Vorderhirn (lat. *Prosencephalon*) hervor (14,15).

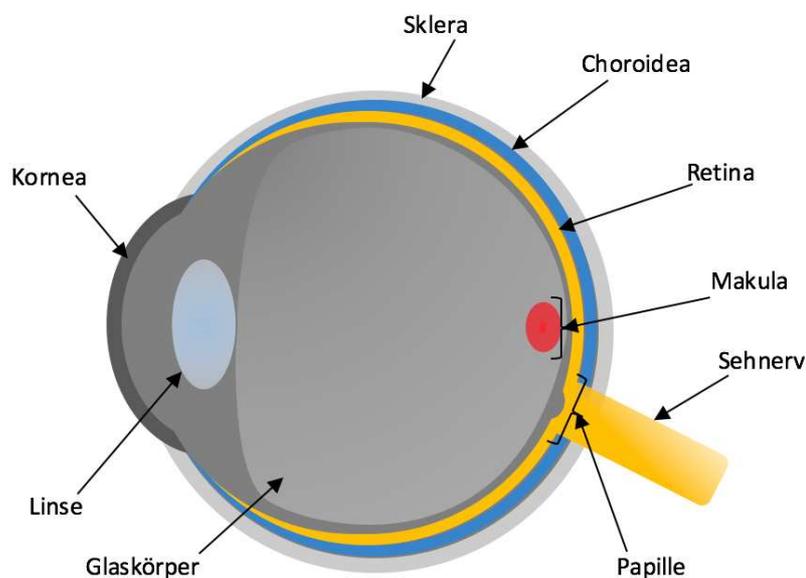


Abb. 1: Schematischer Querschnitt durch das Auge.

Die Netzhaut wird von drei hintereinandergeschalteten Nervenzellarten gebildet: Fotorezeptoren, Bipolarzellen und Ganglienzellen. Zwischen diesen Nervenzellschichten liegen die Interneurone (Horizontalzellen und amakrine Zellen). Diese sind für den horizontalen Informationsaustausch zuständig (14–16).

Die Fotorezeptorzellen werden in Stäbchen und Zapfen eingeteilt. Die Stäbchen (circa 120 Millionen) dominieren die Peripherie der Retina und sind für das mesopische und skotopische Sehen (Dämmerungs- und Nachtsehen) zuständig. Die Zapfen (circa sechs Millionen) dominieren den zentralen Bereich des Gesichtsfeldes und sind für das photopische Sehen (hochauflösendes Tagesehen) und das Farbsehen zuständig (17).

Folgende Netzhautschichten lassen sich mithilfe der optischen Kohärenztomographie (engl. *optical coherence tomography*, OCT) unterscheiden (siehe Abb. 2, von außen nach innen):

1. Bruch-Membran
2. Retinales Pigmentepithel (engl. *retinal pigment epithelium*, RPE)
3. Fotorezeptorschicht (*PHOTO*; Stäbchen und Zapfen)
4. Äußere Grenzmembran (lat. *Lamina limitans externa*)
5. Äußere Körnerschicht; gebildet von den Zellkernen der Stäbchen und Zapfen (engl. *outer nuclear layer*, ONL)
6. Äußere plexiforme Schicht (engl. *outer plexiform layer*, OPL)
7. Innere Körnerschicht; gebildet von den Zellkernen der bipolaren Zellen und denen der Interneurone (engl. *inner nuclear layer*, INL)
8. Innere plexiforme Schicht (engl. *inner plexiform layer*, IPL)
9. Ganglienzellschicht (engl. *ganglion cell layer*, GCL)
10. Nervenfaserschicht (retinale Nervenfaserschicht, engl. *retinal nerve fiber layer*, RNFL)
11. Innere Grenzmembran (lat. *Lamina limitans interna*) (15)

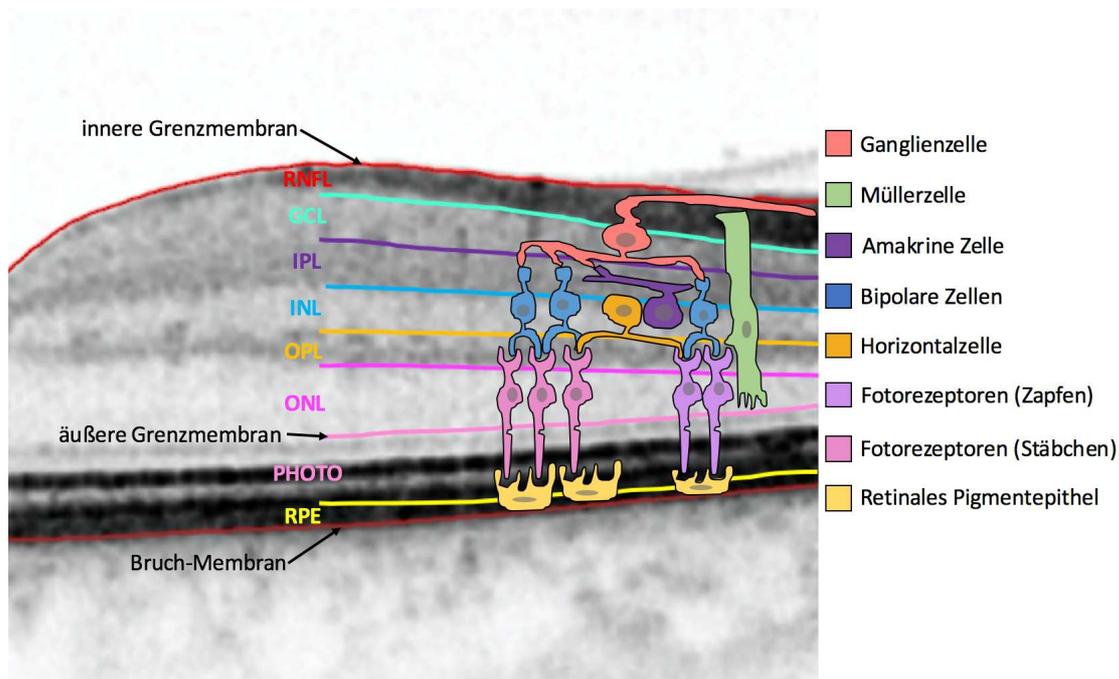


Abb. 2: OCT- Darstellung der Retina in Kombination der einzelnen retinalen Zellen. Links: Darstellung der elf retinalen Schichten, von außen nach innen: Bruch-Membran, RPE: retinales Pigmentepithel (engl. *retinal pigment epithelium*), PHOTO: Fotorezeptorschicht (Stäbchen und Zapfen), äußere Grenzmembran, ONL: äußere Körnerschicht (engl. *outer nuclear layer*), OPL: äußere plexiforme Schicht (engl. *outer plexiform layer*), INL: innere Körnerschicht (engl. *inner nuclear layer*), IPL: innere plexiforme Schicht (engl. *inner plexiform layer*), GCL: Ganglienzellschicht (engl. *ganglion cell layer*), RNFL: retinale Nervenfaserschicht (engl. *retinal nerve fiber layer*), innere Grenzmembran. Rechts: Kennzeichnung der verschiedenen retinalen Zelltypen. Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert nach (15).

Das einfallende Licht muss alle Netzhautschichten durchdringen, bis es die Fotorezeptoren erreicht, von diesen aufgenommen und weiterverarbeitet wird. Das hinter den Fotorezeptoren liegende Pigmentepithel schirmt das einfallende Licht nach hinten ab (14–16). Die Fotorezeptoren gelten als erstes Neuron der Sehbahn. Sie senden ihre Signale an die bipolaren Zellen, dem zweiten Neuron der Sehbahn. Diese leiten die empfangenen Informationen an das dritte Neuron der Sehbahn, die Ganglienzellen weiter. Die Axone der Ganglienzellen bilden die RNFL, führen konzentrisch zur Papille und verlaufen anschließend außerhalb des Bulbus myelinisiert als Nervus opticus über das Chiasma opticum. Hier kreuzen die medialen Fasern zur Gegenseite. Vom Chiasma opticum werden die Informationen über den Tractus opticus zum Corpus geniculatum laterale weitergeleitet, welches die Informationen als viertes Neuron über die Sehstrahlung zum occipital gelegenen visuellen Kortex weiterleitet (18).

Temporal der Papille, d.h. lateral der Bulbusachse liegt die gelblich pigmentierte, circa 1,5 mm durchmessende Macula lutea (dt. ‚gelber Fleck‘, ‚Makula‘) (siehe Abb. 3). Das Zentrum der Makula zeigt eine gefäßfreie Vertiefung, die Fovea centralis (syn. Fovea). Die zentrale

Vertiefung der Fovea wird Foveola genannt. Hier sind nur Fotorezeptoren enthalten und zwar ausschließlich Zapfen. Im Gegensatz zur Netzhautperipherie ist in der Foveolarregion jeder Zapfen mit nur einer Bipolarzelle und einer Ganglienzelle verschaltet. Dadurch wird das höchste Auflösungsvermögen der Retina erreicht. In der Peripherie hingegen sind die rezeptiven Felder größer, d.h. viele Fotorezeptorzellen konvergieren auf eine Ganglienzelle, was eine geringere Sehschärfe in der Peripherie bedingt. (14–16).

Die Retina erreicht am Papillenrand eine Dicke von circa 0,4 mm, welche zur Peripherie hin tendenziell abnimmt. Die Makula erreicht im parazentralen Bereich eine maximale Dicke von circa 0,35 mm, welche an der Foveola auf circa 0,18 mm abfällt (15).

Eine bedeutsame morphologische und funktionelle Stellung in der Retina nimmt das makulopapilläre Bündel ein. Es wird mit Nervenfasern von den zentralen Ganglienzellen der Makula gespeist und zieht von dieser nach nasal über die temporale Papille weiter als Teil des Sehnervs über das Corpus geniculatum laterale zum visuellen Kortex (19–21). Die Nervenfasern des makulopapillären Bündels sind im Wesentlichen dünner myelinisierte parvozelluläre Axone, die sich durch eine hohe Feuerrate an Aktionspotentialen auszeichnen. Das parvozelluläre System ist verantwortlich für das Farbsehen, die Kontrastsensitivität bei hoher Raumfrequenz und die Sehschärfe. Auf der anderen Seite gibt es die für die Bewegungswahrnehmung und Kontrastsensitivität bei geringer räumlicher Frequenz verantwortlichen dicker myelinisierten magnozellulären Axone mit niedriger Feuerrate, welche gleichmäßig über der Netzhaut verteilt sind. Studien haben gezeigt, dass die parvozellulären Axone anfälliger für Verletzungen sind, indessen die magnozellulären Axone davon relativ unbeeinflusst bleiben (19,22). Eine Verletzung des makulopapillären Bündels kann zu zentralen Gesichtsfelddefekten führen (19,23).

Die Blutversorgung der Netzhaut erfolgt durch zwei getrennte Systeme: Die äußeren retinalen Schichten werden per diffusionem von einem von der Aderhaut (lat. *Choroidea*) ausgehenden Kapillarnetz, der Choriokapillaris, versorgt. Diese zieht von der Bruch-Membran bis zur OPL. Die inneren Schichten der Netzhaut werden von der Arteria centralis retinae versorgt. Diese entspringt der Arteria ophthalmica, zieht mit dem Sehnerv durch die Papille, teilt sich dort in vier Hauptäste auf und verläuft in vielen weiteren Verzweigungen nach peripher (siehe Abb. 3). Ihre kapillären Äste reichen über die GCL bis in die INL. Die Arteria centralis retinae stellt einen Endast der Arteria ophthalmica ohne Möglichkeit zur Kollateralenbildung dar, weshalb ein Verschluss zu einem plötzlichen, schmerzlosen Sehverlust führt. Die Fovea centralis als spezielle Region der Gefäßversorgung ist völlig

gefäßfrei und wird ausschließlich durch Diffusion versorgt. Es existieren keine retinalen Lymphgefäße (14,16,24,25).

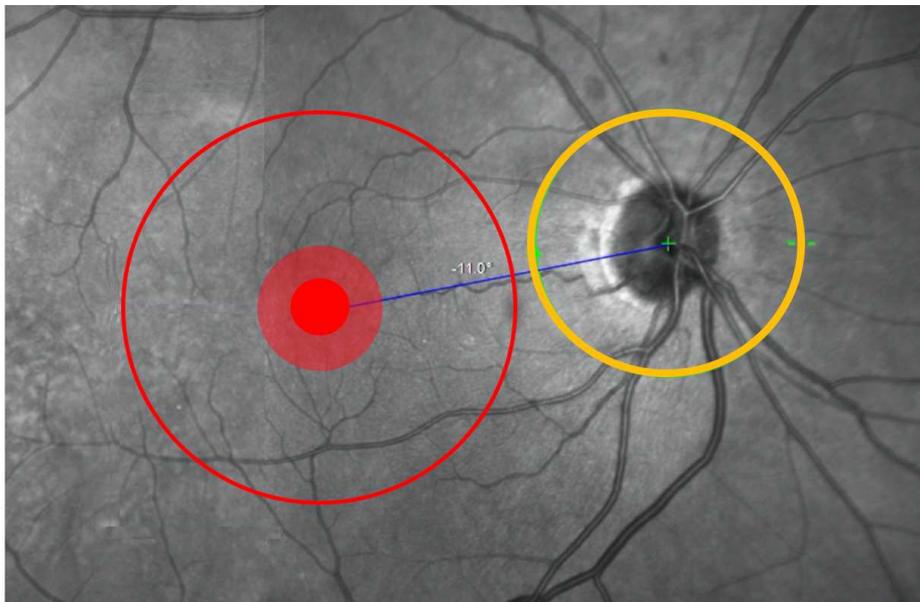


Abb. 3: OCT-Darstellung des zentralen Augenhintergrundes. In der linken Bildhälfte ist die kreisförmige Begrenzung der Makula (rote Umrandung) dargestellt. Zentral davon sind die Fovea (blass-rot) sowie die Foveola (rot) markiert. In der rechten Bildhälfte ist der Papillenrand (gelb) markiert. Zusätzlich zeigt das Bild die von der Papille austretenden Netzhautgefäße. Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.

Eine zentrale Rolle in der Funktion der Retina bilden Gliazellen. Diese werden unterteilt in Mikrogliazellen und Makrogliazellen. Mikrogliazellen sind mesenchymalen Ursprungs und stellen residente Immunzellen dar. Ihre Bedeutung liegt in der Abwehr eindringender Mikroorganismen, der Initiierung inflammatorischer Prozesse und der Regeneration verletzter Nervenzellen. Sie sind in den inneren Retinaschichten (RNFL, GCL, IPL) lokalisiert (26,27). Zu den Makrogliazellen gehören Astrozyten und Müllerzellen. Astrozyten finden sich ebenfalls in den inneren Retinaschichten (RNFL, GCL), allerdings nur innerhalb der vaskularisierten Bereiche. Sie umhüllen Blutgefäße und stehen in Kontakt mit Ganglienzellen und amakrinen Zellen. Astrozyten nehmen eine Funktion bei der Aufrechterhaltung des retinalen Gefäßsystems ein und sind an der Wahrung der Blut-Retina-Schranke beteiligt. Darüber hinaus locken Astrozyten Endothelzellen an und tragen zur retinalen Angiogenese im Rahmen der embryonalen Entwicklung bei (28,29). Müllerzellen sind die dominierenden Gliazellen der Netzhaut und von besonderer Bedeutung, da sie aufgrund ihrer Anordnung Kontakt zu retinalen Neuronen aller Schichten haben. Dadurch bilden sie zum einen ein neuroretinales Gerüst, was der Aufrechterhaltung der retinalen Struktur dient (30). Zum anderen ergibt sich eine große Spannbreite funktioneller

Interaktionen, wie die Verarbeitung visueller Informationen, da sie das auf die Retina einfallende Licht von den inneren Schichten bis zu den Fotorezeptoren leiten (31). Zudem sind Müllerzellen für die Aufrechterhaltung der Homöostase des retinalen extrazellulären Milieus verantwortlich, indem sie unter anderem am retinalen Glukosestoffwechsel, am Wasser-Ion-Haushalt und aufgrund des vorhandenen Enzyms Glutaminsynthetase am Neurotransmitterrecycling beteiligt sind (32–34). Auch nehmen sie in den vaskularisierten Arealen eine Rolle bei der Angiogenese und bei der Regulation des retinalen Blutfluss ein (27,28,35).

1.1.2 Aufbau und Funktion der Kornea

Die durchsichtige, gefäßlose Hornhaut (lat. *Cornea*, syn. *Kornea*) ist aufgrund ihrer hohen Brechkraft gemeinsam mit dem ihr aufliegenden Tränenfilm für das Sehen von essenzieller Bedeutung. Aufgrund ihrer Barrierefunktion dient sie zum Schutz vor okulären Infektionen und mechanischen Verletzungen. Die Hornhautdicke beträgt im Zentrum ungefähr 500 µm und steigt zur Peripherie hin an (36).

Die Hornhaut ist von außen nach innen in folgende Schichten unterteilt (siehe Abb. 4):

1. Mehrschichtiges, nicht verhornendes Plattenepithel
2. Bowman-Lamelle (lat. *Lamina limitans anterior*)
3. Stroma; aus kollagenem Bindegewebe, das gleichmäßig, parallel und kompakt angeordnet ist, was die Transparenz der Hornhaut bedingt
4. Descement-Membran (lat. *Lamina limitans posterior*); sehr widerstandsfähig, aus elastischem Bindegewebe
5. Endothel (36–38)

Das Plattenepithel ist überzogen von einem Tränenfilm. Dieser glättet kleinste Unregelmäßigkeiten der Oberfläche des Epithels und sorgt somit zusätzlich für die Transparenz der Kornea. Darüber hinaus schützt der Tränenfilm die Oberfläche der Hornhaut vor chemischen und toxischen Schäden sowie vor mikrobieller Besiedlung (36,38).

Die Hornhaut ist gefäßlos und wird durch Diffusion und Ionenaustausch von außen und innen vom Tränenfilm und vom Kammerwasser versorgt sowie seitlich vom Randschlingennetz der Bindehautgefäße (36–38).

Die Kornea ist das am stärksten sensibel-innervierte Gewebe des gesamten okulären Apparats. Die versorgenden Nervenfasern entstammen dem nasoziliaren Anteil des ersten Trigeminasastes. Die Nerven treten im mittleren Drittel in das Stroma ein, ziehen radiär zur Mitte und nach vorne. Zwischen der Bowman-Lamelle und der anterioren Stroma bilden sie den subepithelialen Nervenplexus. Danach durchziehen sie die Bowman-Lamelle, formen den subbasalen Nervenplexus und enden in den oberflächlichen epithelialen Schichten (39). Das Nervengeflecht der Hornhaut besteht aus schmalen Nervenfasern, den myelinisierten A δ -Fasern und nicht myelinisierten C-Fasern (40). Der schematische Aufbau des kornealen Nervenplexus ist in Abb. 4 dargestellt.

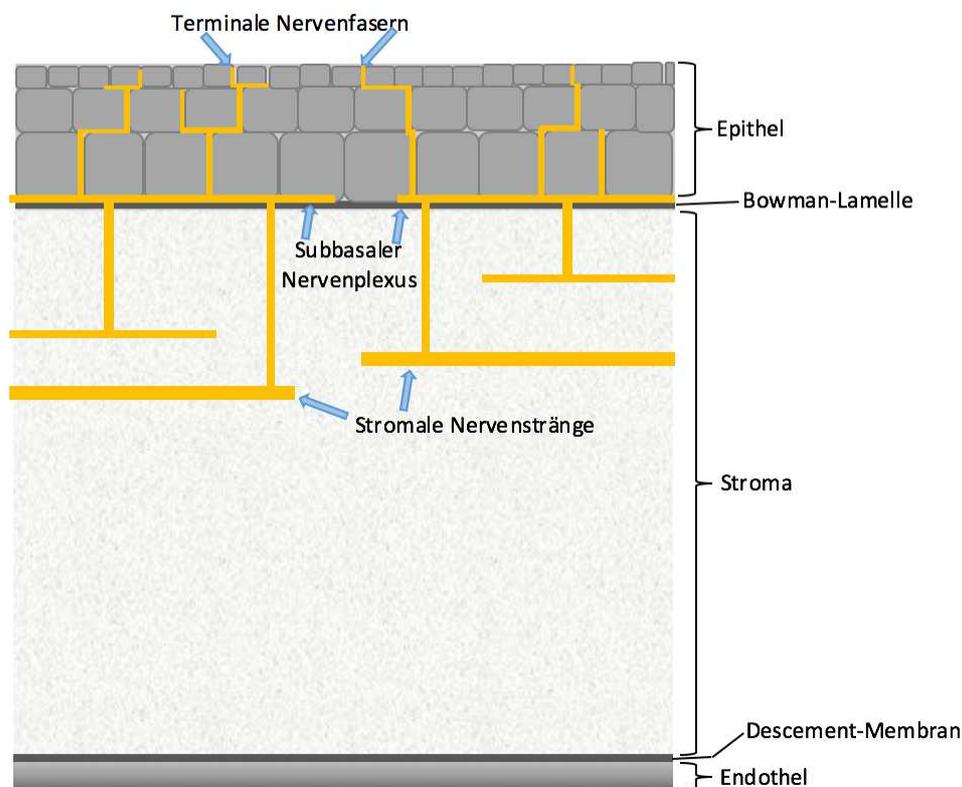


Abb. 4: Schematische Darstellung der Kornea und des kornealen Nervenplexus. Von außen nach innen dargestellt sind die fünf Schichten der Hornhaut: mehrschichtiges, nicht verhorntes Plattenepithel (Epithel), Bowman-Lamelle, Stroma, Descemet-Membran, Endothel. Zusätzlich Darstellung der stromalen Nervenstränge, des subbasalen Nervenplexus sowie der terminalen Nervenfasern innerhalb des Epithels. Modifiziert nach (37,41).

Neben typischen sensorischen Funktionen, wie dem Lidschlussreflex oder der Tränensekretion (42), weist der korneale Nervenplexus auch trophische Funktionen auf. So sezernieren die terminalen Nervenfasern verschiedene Neurotransmitter, wie das Calcitonin-Gen-verwandte Peptid und die Substanz P, die die Migration und Proliferation des Hornhautepithels fördern, Entzündungsprozesse modulieren und in der Folge die

epitheliale Wundheilung unterstützen. Im Gegenzug dazu sezernieren korneale Epithelzellen neurotrophe Substanzen, wie den Nervenwachstumsfaktor, der zur Regeneration und Erhaltung der kornealen Nervenfasern beiträgt (11,43,44). Dadurch besteht eine Interdependenz zwischen dem Hornhautepithel und den kornealen Nervenfasern (11,45).

1.2 Auswirkungen von Typ-2 Diabetes mellitus (DM) auf Retina und Kornea

1.2.1 Diabetische Retinopathie (DR)

1.2.1.1 Diabetische Retinopathie (DR) als Vaskulopathie

Bei der DR kommt es zu einer Hyperglykämie-bedingten Mikroangiopathie, die durch oxidativen Stress, Basalmembranverdickung sowie Endothelzell- und Perizytenverlust charakterisiert ist, und somit retinale Kapillarverschlüsse und konsekutive Minderperfusion bedingt (5). In der Folge entsteht eine lokale Hypoxie, die eine vermehrte Ausschüttung von VEGF (engl.; *vascular endothelial growth factor*) und anderen Wachstumsfaktoren bedingt. Diese führen zu Neovaskularisationen, erhöhter Gefäßpermeabilität und Mikroaneurysmen (5,46,47). Man unterscheidet bei der DR eine nicht-proliferative von einer proliferativen Form. Zusätzlich kann in jedem Stadium der DR ein diabetisches Makulaödem auftreten (47).

Bei der nicht-proliferativen Form imponieren klinisch intraretinale punkt- bis fleckförmige Blutungen als Ausdruck rupturierter Mikroaneurysmen, beginnende Lipidablagerungen (sog. *harte Exsudate*), venöse Kaliberschwankungen, Axoplasmastau (sog. *Cotton-Wool-Herde*) als Zeichen von Ischämien der Nervenfaserschicht sowie das Nebeneinander von Kapillardilatationen und Kapillarverschlüssen als Vorstufe der proliferativen DR (5,46,47). Die proliferative Form der DR entsteht bei fortschreitender retinaler Hypoxie als frustraner Versuch, die minderversorgte Netzhaut durch Neovaskularisationen zu rekapillarisieren. Die neugebildeten Gefäße wachsen radiär in die Retina oder den Glaskörper ein. Durch ihren insuffizienten Wandaufbau können sie leicht rupturieren, was zu Blutungen in den Glaskörper führen kann. Zusätzlich zu den Gefäßen wächst kontrahierbares Bindegewebe ein. Wenn diese der hinteren Glaskörpergrenze aufliegen und sich zusammenziehen, kann es zur Traktionsablatio kommen. Unbehandelt können zudem zugbedingte retinale Foramina mit nachfolgender Netzhautablösung und schließlich die Erblindung eintreten (5,46,47).

Darüber hinaus kann sich bereits im milden Stadium der nicht-proliferativen DR ein diabetisches Makulaödem entwickeln. Im Rahmen der ETDRS (engl., *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) wurde das klinisch signifikante Makulaödem definiert als die Zunahme der Netzhautdicke und/oder durch die Anwesenheit von harten Exsudaten im Bereich der Fovea oder maximal 500 µm von der Fovea centralis entfernt oder als Ödem mit einer Ausdehnung von mindestens einer Papillenfläche, das sich im Radius von 1500 µm um das Zentrum befindet. Die Entstehung des diabetischen Makulaödems ist zurückzuführen auf die defekte innere Blut-Retina-Schranke, in deren Folge es zum Austritt von Flüssigkeit, Lipiden und Proteinen und somit zu Ödem, Verdickung und harten Exsudaten kommt. Sobald die Fovea centralis mitbetroffen ist, tritt eine dramatische Visusminderung ein (5,48).

1.2.1.2 Diabetische Retinopathie (DR) als Neuropathie

Neuere Studien geben Hinweise darauf, dass bei der DR neben mikrovaskulären zusätzlich auch neuropathische Veränderungen auftreten können (4,19,49–54).

Biochemische Veränderungen bei DM führen zur Aktivierung von Mikrogliazellen, die bei chronischer Hyperglykämie in den subretinalen Bereich migrieren und proinflammatorische Zytokine, Glutamat sowie reaktive Sauerstoffspezies freisetzen, was zur neuronalen Dysfunktion führen und schließlich die Apoptose retinaler Neuronen induzieren kann (55). Weiterhin kommt es zu Veränderungen in den Makrogliazellen (wie den Müllerzellen und Astrozyten), die zur sog. reaktiven Gliose führen, welche als Reaktion auf verschiedene Stressfaktoren zu werten ist. So durchlaufen Müllerzellen bei anhaltender Hyperglykämie und oxidativem Stress eine Änderung ihres Phänotyps (56). Es kommt zu Hypertrophie und Proliferation der Zellkörper, bedingt durch eine veränderte Synthese von Intermediärfilamenten. Hierzu zählt sowohl die vermehrte Produktion von Vimentin als auch eine Überexpression von GFAP (engl. *glial fibrillary acidic protein*). Unter physiologischen Bedingungen wird GFAP kaum von Müllerzellen, sondern primär von retinalen Astrozyten produziert. Im Rahmen des DM kommt es allerdings zu einer Überexpression von GFAP in den Müllerzellen und zur verminderten Expression in den Astrozyten, weshalb ein Nachweis an vermehrter GFAP-Produktion in den Müllerzellen als früher Marker für retinale Schäden angenommen wird (56,57). Die veränderten Funktionen der Müllerzellen führen zu einer eingeschränkten Interaktion zwischen Gliazellen und Neuronen, wodurch neuropathische Prozesse begünstigt werden. Zu den neuropathischen Veränderungen an der Netzhaut im Rahmen der DR zählt ebenfalls eine Dysregulation im

Metabolismus des Hauptneurotransmitters Glutamat infolge einer Herunterregulierung der Glutaminsynthetase in den Müllerzellen. Die darauffolgende Akkumulation von Glutamat ist neurotoxisch, fördert neurodegenerative Prozesse und kann zu einem Anstieg an VEGF führen, was einen Defekt der Blut-Retina-Schranke sowie Neovaskularisationen begünstigt (56,57). Daneben sezernieren die aktivierten Müllerzellen proinflammatorische Zytokine und Chemokine, was zur Anlockung von Leukozyten in die Netzhautkapillaren führt. Die rekrutierten Leukozyten scheinen über die Aktivierung des Fas-Liganden-Wegs (ein Apoptose-Signalweg) die Apoptose von Endothelzellen zu induzieren und in der Folge zu einer weiteren Instabilisierung der Blut-Retina-Schranke beizutragen (58). Auch werden durch den metabolischen und hypoxischen Stress Astrozyten aktiviert. Sie sezernieren ebenfalls proinflammatorische Zytokine und Chemokine. Dies führt zur weiteren Aktivierung und Rekrutierung von Mikroglia und Leukozyten, was die Entzündungsreaktion insgesamt verstärkt und zur neuronalen Degeneration beiträgt (56). Weiterhin scheinen Gliazellen durch ihre Proliferation eine Gliazarbe zu bilden, die den Raum ausfüllt, der durch absterbende Neurone entstanden ist, was eine neuronale Regeneration zusätzlich erschwert (56).

Funktionell manifestieren sich diese Veränderungen dadurch, dass es zu einer Abnahme von Kontrastsehen und Dunkeladaptation, zu Abweichungen im Elektroretinogramm und der Mikroperimetrie sowie zu einem verminderten Farbsehen kommt (27,49–51). So konnte gezeigt werden, dass bei DM-Patienten ohne klinische Anzeichen einer DR die elektrische Aktivität im multifokalen Elektroretinogramm signifikant niedriger war im Vergleich zu gesunden Kontrollen (59). Ähnliches zeigten tierexperimentelle Studien. So sind bei Mäusen mit Streptozotocin-induziertem DM bereits sechs Wochen nach Erkrankungsbeginn signifikant verzögerte Reaktionen im Ganzfeld-Elektroretinogramm beobachtet worden, noch bevor sich mikrovaskuläre Veränderungen manifestierten (60). Das Kontrastsehen zeigt sich bereits im frühen Krankheitsverlauf beeinträchtigt. So gibt es seit den 1980er Jahren Hinweise darauf, dass bei DM-Patienten ohne klinische Anzeichen einer DR die Kontrastempfindlichkeit bereits signifikant reduziert ist (61,62). Spätere Studien beobachten zusätzlich, dass im Gegensatz zu einer verminderten Kontrastempfindlichkeit, signifikante Visusminderungen erst im späteren Krankheitsverlauf, d.h. bei manifester DR, auftraten (63,64), bzw. dass bei DM-Patienten ohne und mit milder DR die Kontrastsensitivität signifikant reduziert ist, im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei jedoch gleichbleibendem Visus (65,66). Es wird vermutet, dass die Information des Kontrastsehens durch retinale Ganglienzellen verschlüsselt wird (67).

Neben diesen biochemischen und funktionellen Veränderungen kommt es bei der DR zu morphologischen Veränderungen der Neurone (4). So konnte in einer experimentellen Studie im Mausmodell nachgewiesen werden, dass es zu einem signifikanten Verlust an retinalen Ganglienzellen in den peripheren Regionen der diabetischen Maus-Retina kommt. Gleichzeitig zeigten sich bei den überlebenden Ganglienzellen vermehrt dendritische Verzweigungen und vergrößerte Kerne sowie dystrophe Schwellungen an Axonen und Dendriten (68). Diese dystrophen Schwellungen konnten ebenfalls post mortem in diabetischen Netzhäuten von menschlichen Spenderaugen nachgewiesen werden (69).

Ferner wird im Rahmen der neuropathischen Veränderungen von Dendritenverlust und Verlust synaptischer Aktivität sowie von Apoptose von retinalen Ganglienzellen und amakrinen Zellen sowie teilweise von apoptotischen Fotorezeptorzellen berichtet (4,57,70). Einige Autoren postulierten, dass diese metabolischen Veränderungen hervorgerufen durch DM mittels OCT als Verdünnung der inneren retinalen Schichten messbar werden kann (19,21). So wurden signifikante Ausdünnungen der inneren Schichten der Makula bei Patienten mit sowohl Typ-1 als auch Typ-2 DM ohne oder mit milder DR in klinischen Untersuchungen festgestellt (21,51). Auch wurde von einer Verdünnung der temporalen peripapillären RNFL bei Patienten mit Prädiabetes und DM-Patienten ohne DR berichtet (19). In einigen Studien wurden signifikante retinale Schichtdickenabnahmen erst bei Patienten mit manifester DR festgestellt (71,72), welche mit Fortschreiten der DR weiter zunahm (72). Dabei wird angenommen, dass messbare strukturelle Veränderungen erst bei fortgeschrittener Erkrankungsdauer, d.h. bei progredienter Neurodegeneration manifest werden (20,71). Andere Studiengruppen hingegen fanden eine Zunahme verschiedener retinaler Schichtdicken, dies sowohl bei Patienten ohne DR (71,73) als auch bei Patienten mit DR (73,74). Teilweise wird vermutet, dass eine retinale Schichtdickenzunahme auf glialer Aktivierung beruht, d.h. durch eine Hypertrophie und Proliferation der glialen Zellkörper entsteht (73). Andere Autoren werten die Zunahme der retinalen Schichtdicken als mögliches Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung bedingt durch eine zunehmende vaskuläre Leckage (73,74).

Insgesamt sind die bisherigen Ergebnisse zu den retinalen Schichtdickenunterschieden zum aktuellen Zeitpunkt noch sehr uneinheitlich und zumeist an kleinen Kollektiven erhoben worden. Es wird vermehrt postuliert, dass sich die retinale Neuropathie vor der Entstehung der klassischen Vaskulopathie manifestiert (19,51–53,74–79) und daher möglicherweise nicht durch vaskuläre Schäden verursacht wird. Manche Autoren äußern die Vermutung,

dass die neuropathischen Veränderungen eventuell sogar die klassischen vaskulären Veränderungen bedingen (49).

1.2.2 Diabetische Veränderungen am kornealen Nervenfaserverplexus

Eine chronische diabetische Stoffwechsellaage mit anhaltender Hyperglykämie kann zu degenerativen Veränderungen an der Hornhaut führen, welche sich als DM-induzierte neurotrophe Keratopathie manifestieren können. Hierbei kommt es zu einer gestörten Zell-Zell-Interaktion innerhalb der Kornea mit einer verringerten Ausschüttung von neurotrophischen Faktoren und Neurotransmittern, was zu einem Ungleichgewicht der interdependenten Funktionen zwischen Hornhautepithel und kornealen Nervenfasern führt (11). Dabei wird die Integrität des Hornhautepithels beeinträchtigt, was verringerte Epithelproliferationen, rezidivierende Erosionen und eine verzögerte Wundheilung zur Folge haben und in wiederkehrenden Infektionen und kornealen Ulzera münden kann (11,43,80). Gleichzeitig werden durch den beeinträchtigten Epithelzellstoffwechsel weniger neurotrophe Substanzen, wie der Nervenwachstumsfaktor, ausgeschüttet (11,43). Dadurch resultieren eine verringerte Hornhautsensibilität (11) und weitere neuropathische Veränderungen, wie eine Abnahme der Nervenfaserdichte im subbasalen Nervenplexus und eine Reduktion der terminalen Nervenfasern (81).

Die schmalen Nervenfasern der transparenten Kornea lassen sich in-vivo mithilfe der nicht-invasiven kornealen konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie (engl. *corneal confocal microscopy*, CCM) darstellen und quantifizieren (11,82–84). Auch die durch DM bedingten morphologischen Veränderungen des kornealen Nervenfaserverplexus lassen sich durch die CCM detailliert erfassen (11,82,84). Dabei können unter anderem die korneale Nervenfaserverlänge, die Nervenfaserverdichte, die Nervenfaserverzweigungspunkte und die Verbindungspunkte der Nervenfasern ermittelt werden (11,84,85). Diese Kenngrößen sind bereits im frühen Krankheitsstadium des DM reduziert (81). Zu dieser Thematik hatten Ziegler et al. 86 kürzlich an Typ-2 DM erkrankte Patienten und 48 gesunde Kontrollen hinsichtlich neuropathischer Veränderungen untersucht. Die mittlere Erkrankungsdauer der DM-Patienten lag bei $2,1 \pm 1,8$ Jahren. Alle DM-Patienten und gesunden Kontrollen erhielten eine Untersuchung des kornealen Nervenfaserverplexus mittels CCM. Darüber hinaus wurden Hautbiopsien entnommen und hinsichtlich des Vorliegens einer peripheren diabetischen sensomotorischen Polyneuropathie untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die DM-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen trotz ihres frühen

Krankheitsstadiums signifikante morphologische Schäden am kornealen Nervenfaserverplexus aufwiesen. So waren folgende Kenngrößen signifikant reduziert: die korneale Nervenfaserverlänge, die Nervenfaserverdichte, die Nervenfaserverzweigungspunkte und die Verbindungspunkte der Nervenfasern (83). Die CCM detektierte hierbei einen frühzeitigen Nervenschaden etwas häufiger als eine Hautbiopsie, dies allerdings nicht in denselben Patienten, was auf ein ungleichmäßiges Manifestationsmuster der Neuropathie in schmalen Nervenfasern hinweisen könnte (83).

Da es im Rahmen des DM zu neuropathischen Veränderungen an unterschiedlichen okulären Abschnitten kommt und obwohl sich diese strukturell voneinander unterscheiden (4), ist es von besonderem Interesse, ob neurodegenerative früh-diabetische Veränderungen an der Kornea mit früh-diabetischen retinalen Veränderungen einhergehen. Es gibt bereits Hinweise darauf, dass sich die kornealen neuropathischen Veränderungen, wie eine verringerte Nervenfaserverdichte und Nervenfaserverlänge, bereits bei Patienten ohne DR manifestieren und sich mit Ausbildung und Fortschreiten der DR sukzessive verschlechtern (86). Indessen ist bisher nicht ausreichend untersucht, ob Assoziationen zwischen diabetischen neuropathischen Veränderungen am kornealen Nervenfaserverplexus und einer diabetischen retinalen Neuropathie, insbesondere mit retinalen Schichtdickenunterschieden, im frühen Erkrankungsstadium bestehen.

1.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Mit der Etablierung der OCT in der Ophthalmologie wurde die klinische Untersuchung der Netzhaut revolutioniert. Sie ist ein Verfahren zur hochauflösenden, zwei- und dreidimensionalen Darstellung von Mikrostrukturen in biologischen Geweben. Daher ist sie besonders wertvoll in Organen, in denen die herkömmliche mikroskopische Gewebediagnostik mittels Biopsie nicht verfügbar ist - wie etwa beim menschlichen Auge. Da die OCT nicht-invasiv ist, liefert sie in-vivo Bilder, ohne das abgebildete Gewebe zu beeinträchtigen (87,88). Im menschlichen Auge lassen sich damit die unterschiedlichen anatomischen Schichten der Netzhaut detailgenau in ihrer Dicke darstellen und messen.

Das der OCT zugrundeliegende Messprinzip wurde bereits 1988 von Fercher et al. entwickelt (89). Huang et al. führten 1991 erste klinische Untersuchungen der Netzhautschichten mittels der OCT durch (87).

Ähnlich zum medizinischen Ultraschall wird bei der OCT Licht unterschiedlicher Wellenlänge auf ein zu untersuchendes Gewebe gerichtet und rückreflektiert. Anschließend wird durch die Zeitverzögerung der rückreflektierten Wellen die jeweilige Eindringtiefe berechnet, sodass in der Folge ein Bild als visueller Querschnitt des untersuchten Gewebes generiert werden kann. Die OCT verwendet Licht im nahen Infrarotbereich mit einer Wellenlänge von >830 nm, welches sich viel schneller bewegt als Ultraschall. Ein weiterer Unterschied im Vergleich zum Ultraschall ist, dass bei der OCT eine Referenzmessung notwendig ist, um die rückreflektierten Wellen messen zu können. Hierzu wird das Prinzip der Michelson-Interferometrie (siehe Abb. 5) verwendet: Das von der Lichtquelle ausgesendete niederkohärente Licht wird an einem halbdurchlässigen Spiegel aufgeteilt in einen Referenzstrahl und einen Probenstrahl. Der Referenzstrahl bleibt im Gerät, wird auf einen Referenzspiegel gerichtet und von diesem reflektiert. Der Probenstrahl wird auf die unterschiedlichen, hintereinanderliegenden Strukturen des Auges geleitet, welche das Licht unterschiedlich stark reflektieren. Das von den unterschiedlichen Strukturen des Auges reflektierte Licht besteht aus vielen Echos unterschiedlicher Zeitverzögerungen. Das Licht des Referenzspiegels besteht hingegen aus einem einzigen Echo bekannter Zeitverzögerung. Beide rückreflektierten Wellen treffen erneut auf den halbdurchlässigen Spiegel und werden nun kombiniert von diesem zum Fotodetektor geleitet. Stimmen die optischen Weglängen beider Lichtstrahlen überein, kommt es zur Interferenz (87,90–93).

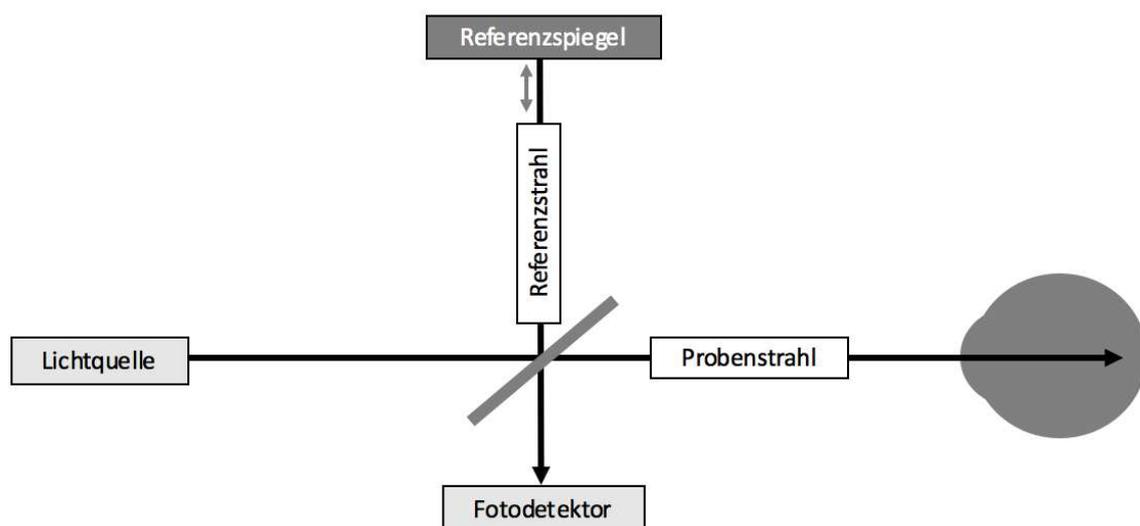


Abb. 5: Schematischer Aufbau des in der OCT genutzten Michelson-Interferometers. Das von der Lichtquelle ausgesendete Licht wird an einem halbdurchlässigen Spiegel aufgeteilt in einen Referenzstrahl und einen Probenstrahl. Der Referenzstrahl wird auf einen Referenzspiegel gerichtet und von diesem reflektiert. Der Probenstrahl wird auf die Retina geleitet, dessen Schichten das Licht unterschiedlich stark reflektieren. Die Länge des Referenzarms kann angepasst werden, um das von der Retina zurückkommende Signal anzupassen. Beide rückreflektierten Wellen werden zum Fotodetektor geleitet. Stimmen die optischen Weglängen beider Lichtstrahlen überein, kommt es zur Interferenz. Modifiziert nach (91,92).

Damit Bilder generiert werden können, werden zunächst durch Messungen des rückreflektierten Lichts in Abhängigkeit von der Tiefe des untersuchten Gewebes axiale Scans (*A-Scans*) erzeugt. Anschließend können zweidimensionale Querschnittsbilder (*B-Scans*) generiert werden. Dazu wird eine Reihe an A-Scans erhoben, indem der Probenstrahl das Gewebe transversal abtastet. Schließlich können durch Rasterabtastung (*Raster-Scanning*) eine Serie an B-Scans erzeugt werden, die anschließend dreidimensionale Bilder (*3D-Scans*) des untersuchten Gewebes darstellen (siehe Abb. 6) (90,94,95).

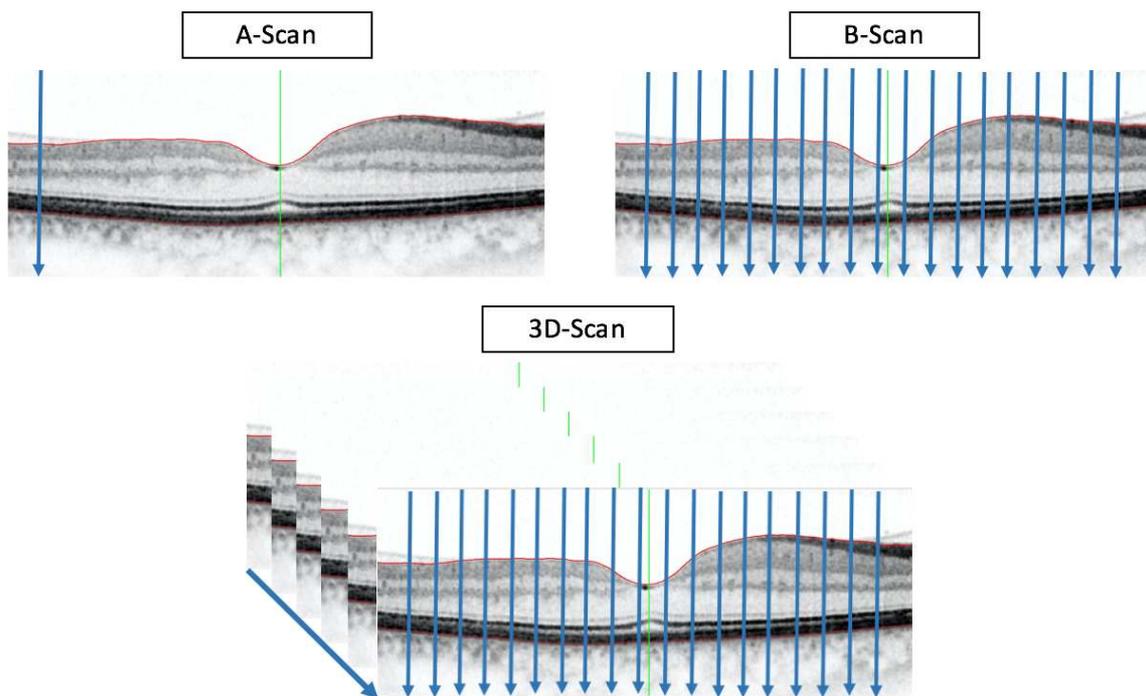


Abb. 6: Schematische Darstellung der OCT-Scanarten. A-Scan: Erfassung des Tiefenprofils (blauer Pfeil) durch Messung des rückreflektierten Lichts in Abhängigkeit von der Tiefe des untersuchten Gewebes. B-Scan: Transversale Abtastung des Gewebes bei gleichzeitig erhobenen A-Scans (blaue Pfeile). 3D-Scan: Durch Erfassung mehrerer B-Scans können 3D-Scans generiert werden (95). Die grüne senkrechte Linie markiert die Foveola. B-Scans aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.

Schnelle Abstraten und eine schnelle Signalverarbeitung ermöglichen die Darstellung physiologischer Strukturen und pathologischer struktureller Veränderungen in Echtzeit mit einer Auflösung von 1-10 μm . Somit ist die Auflösung der OCT viel höher als die anderer medizinischer Bildgebungsverfahren wie Ultraschall oder Magnetresonanztomographie. Hiermit ist es möglich die Netzhautdicke insgesamt sowie die Dicke einzelner Schichten zu ermitteln (91,96,97).

Derzeit stehen zwei technische Realisierungen zur Verfügung: die ursprüngliche Variante der Zeit-Domänen optischen Kohärenztomographie (engl. *time domain optical coherence*

tomography, TD-OCT) und die aktuellere Fourier-Domänen optische Kohärenztomographie (engl. *fourier domain optical coherence tomography*, FD-OCT), wozu auch die Spektral-Domänen optische Kohärenztomographie (engl. *spectral domain optical coherence tomography*, SD-OCT) gezählt wird (94).

1.3.1 Zeit-Domänen optische Kohärenztomographie (TD-OCT)

Bei der TD-OCT wird ein beweglicher Referenzspiegel verwendet; ein schematischer Aufbau ist in Abb. 7 dargestellt. Durch die variablen Positionen des Referenzarms kann der optische Weglängenunterschied der beiden Arme gemessen werden. Die Weglängenunterschiede der reflektierten Wellen werden somit als Laufzeitdifferenzen angegeben. Daher spricht man hier von *Zeit-Domänen-OCT*, bzw. *time-domain-OCT*. Aufgrund der kontinuierlichen Änderung der Referenzarmlänge werden die Intensitäten der Interferenzen kontinuierlich gemessen. Dies erlaubt die Erstellung eines Tiefenprofils der Probenreflektivität: Man erhält einen A-Scan der Probe. Mit der TD-OCT lassen sich bis zu 400 A-Scans pro Sekunde erstellen. Aufgrund der Notwendigkeit des Verschiebens des Referenzspiegels ist die Auflösung der TD-OCT begrenzt (87,94,96,98).

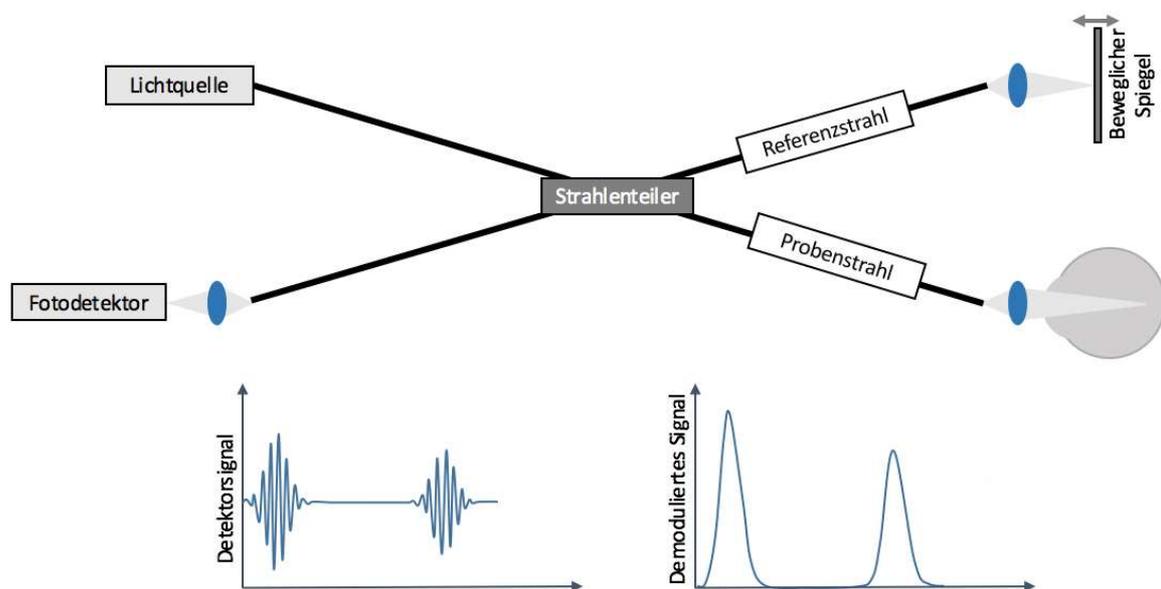


Abb. 7: Schematischer Aufbau der TD-OCT. Das aus der Lichtquelle entsandte Licht wird durch einen Strahlenteiler in einen Proben- und einen Referenzstrahl aufgeteilt. Der Probenstrahl wird von den unterschiedlichen Strukturen der zu untersuchenden Probe reflektiert. Der Referenzstrahl wird von einem beweglichen Spiegel reflektiert. Das rückreflektierte Licht beider Arme wird auf einem Fotodetektor erfasst. Durch jeden reflektierten Probenstrahl an jeder Position kommt es zu einem entsprechenden Ausschlag des Detektorsignals, welcher im Anschluss in ein demoduliertes Signal transferiert wird. Modifiziert nach (94).

1.3.2 Spektral-Domänen optische Kohärenztomographie (SD-OCT)

Aus der initialen Entwicklung der TD-OCT erfolgte eine technische Weiterentwicklung zur SD-OCT, die es ermöglicht, höher auflösende Schichtaufnahmen in schnellerer Aufnahmezeit zu generieren. Bei der SD-OCT ist der Referenzspiegel fest. Hier wird mittels Fourier-Transformation die Information über die Tiefenreflektivität der Probe durch die Interferenz der einzelnen spektralen Komponenten durch ein Spektrometer erfasst (siehe Abb. 8). Mit der SD-OCT können die Messungen deutlich schneller erfolgen. Es können hierbei bis zu 55.000 A-Scans pro Sekunde generiert werden. Darüber hinaus besteht hier ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis. Durch diese Technologie wurde eine in-vivo-Echtzeitbildgebung in der Ophthalmologie möglich (91,94,97,98).

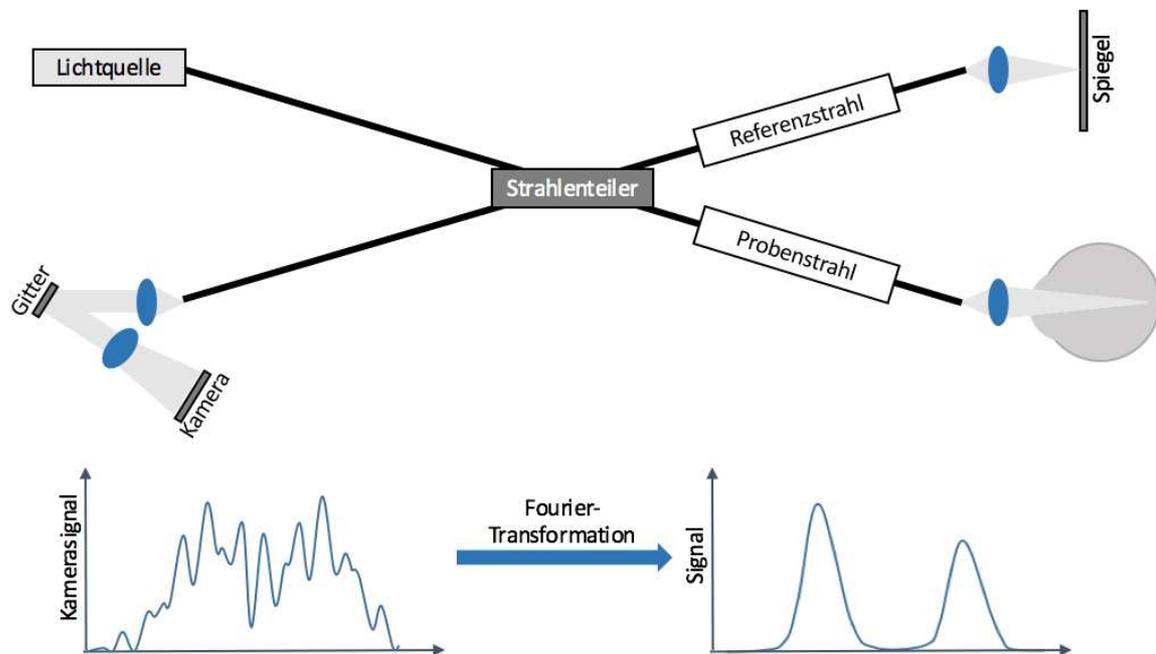


Abb. 8: Schematischer Aufbau der SD-OCT. Das von der Lichtquelle entsandte Licht wird ebenfalls durch einen Strahlenteiler in einen Referenzstrahl und einen Probenstrahl geteilt. Anders als bei der TD-OCT ist hier der Spiegel des Referenzarms fest. Das rückreflektierte Licht beider Arme wird durch ein Gitter spektral geteilt, sodass die einzelnen spektralen Komponenten von der Kamera erfasst werden können. Anschließend wird mittels Fourier-Transformation die Information über die Tiefenreflektivität der Probe an jeder Position erfasst. Modifiziert nach (94).

1.4 Hypothesen und Ziele der Arbeit

Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass bei der DR Zeichen einer frühen retinalen Neurodegeneration zu beobachten sind, bevor mikrovaskuläre Veränderungen auftreten

(19,51–54,74). Diese kann funktionell für die Abnahme des Kontrastsehens (63–65,99) und strukturell für die veränderte Netzhautschichtdicke (19,21,50,51,100) als Erklärung dienen. Die SD-OCT liefert hochauflösende Schnittbilder der Netzhaut, welche eine quantifizierbare Bildgebung der retinalen Schichten ermöglicht (94). Die bisherigen Ergebnisse zu retinalen Schichtdickenveränderungen von Patienten mit Typ-2 DM in der Literatur sind derzeit jedoch noch sehr uneinheitlich und zumeist an kleinen Kollektiven erhoben, sodass hier weiterer Klärungsbedarf besteht. Der Nachweis verminderter retinaler Schichtdicken in der OCT zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung bei gleichzeitig reduzierter Kontrastempfindlichkeit könnte auf eine frühzeitige diabetische retinale Schädigung im Sinne einer subklinischen Neuropathie hindeuten und zum Verständnis der Pathogenese der DR beitragen. Zum aktuellen Zeitpunkt ist zudem unklar, ob es eine Assoziation zwischen retinaler Neuropathie und neurotropher Keratopathie bei Patienten mit DM gibt. Erkenntnisse dazu könnten das Verständnis der okulären diabetischen Neuropathie erweitern.

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die retinale Schichtdickenanalyse mittels SD-OCT bei kürzlich diagnostizierten Patienten mit Typ-2 DM ohne klinische Anzeichen einer manifesten DR bei zusätzlicher Bestimmung von Kontrastempfindlichkeit und Visus. Die kornealen Kenngrößen Nervenfaserverlänge, Nervenfaserdichte, Nervenfaserverzweigungspunkte und Verbindungspunkte der Nervenfasern waren bereits von Ziegler et al. in einer initialen CCM-Untersuchung charakterisiert worden und zeigten eine signifikante Abnahme (siehe Kapitel 1.2.2) (83). In einer Follow-up-Untersuchung sollte das Fortbestehen dieser Veränderungen bestätigt und die Assoziation zwischen kornealen Nervenschäden und retinalen Schichtdickenunterschieden bei DM-Patienten untersucht werden.

Dazu ergeben sich folgende Hypothesen:

- Bei Patienten mit Typ-2 DM ohne manifeste DR und kurzer Erkrankungsdauer bestehen verminderte Netzhautschichtdicken an Makula und Papillenrand in der SD-OCT im Vergleich zu gesunden Kontrollen.
- Es bestehen positive Korrelationen zwischen den makulären und peripapillären Schichtdickenänderungen.
- Die automatische und semi-automatische Schichtdickenanalyse an der Makula zeigt eine Übereinstimmung.

- Die Kontrastempfindlichkeit bei den DM-Patienten der vorliegenden Studienpopulation ist reduziert, bei gleichbleibendem Visus, im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- Die nachgewiesenen Veränderungen am kornealen Nervenfaserverplexus können gemeinsam mit retinalen Schichtdickenänderungen auftreten.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Auswahlkriterien des Studienkollektivs

Eine Querschnittsanalyse von Patienten mit Typ-2 DM ohne manifeste funduskopische Anzeichen einer DR und gesunden Erwachsenen wurde durchgeführt. Das von uns untersuchte Studienkollektiv ist Teil der Deutschen Diabetes Studie (engl. *German Diabetes Study*, GDS). Die GDS ist eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie, welche über 20 Jahre Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-1 DM und Typ-2 DM beobachtet und einzelne Faktoren für die Vorhersage und das Entstehen von Folgeerkrankungen des DM untersucht, um bessere Behandlungsformen zu entwickeln und Risiken für Komplikationen minimieren zu können (101). Der GDS liegt ein positives Ethikvotum der lokalen institutionellen Ethikkommission vor (Aktenzeichen Ethikvotum: 4508). Sie wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Ein schriftliches Einverständnis der Probanden zur Studienteilnahme liegt vor.

Zum Einschlusszeitpunkt in die GDS mussten sowohl die Probanden mit Typ-2 DM, als auch die gesunden Kontrollprobanden im Alter 18 bis 69 Jahren sein. Die von uns ausgewerteten Daten wurden im Rahmen einer Folgeuntersuchung der GDS erhoben, welche die erste OCT-Untersuchung und die zweite CCM-Untersuchung enthielt.

Darüber hinaus zählte zu den Einschlusskriterien in die Kohorte der Erkrankten dieser Studie das Vorliegen eines Typ-2 DM ohne Anzeichen einer manifesten DR in der Funduskopie. Zu den Einschlusskriterien in die Kohorte der Kontrollen zählte zusätzlich der Ausschluss eines DM sowie der Ausschluss ophthalmologischer Grunderkrankungen.

Ausschlusskriterien der GDS sind Vorliegen eines DM aufgrund anderer Erkrankungen (Typ-3 DM, Gestationsdiabetes), glykämisch schlecht kontrollierter DM, definiert als Hämoglobin A1c (HbA1c) >9%, Schwangerschaft, aktive maligne Grunderkrankungen, schwere psychiatrische Störungen, Autoimmunerkrankungen und/oder immunsuppressive Therapien. Patienten mit unzureichender Dokumentation wichtiger Untersuchungsparameter wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

2.2 Apparative Untersuchungen

2.2.1 Bestimmung von Visus und Kontrastsehen

Bei jedem Teilnehmer dieser Studie wurden an dem gleichen Tag, an dem auch die OCT durchgeführt wurde, der best-korrigierte Visus (syn. Sehschärfe) und das Kontrastsehen bestimmt. Die Sehschärfe wurde unter Zuhilfenahme einer ETDRS-Visustafel für jedes Auge getrennt gemessen. Hierbei wurde die Gesamtzahl der richtig gelesenen Buchstaben nach dem ETDRS-Protokoll gezählt. Das Kontrastsehen wurde mithilfe des MARS-Kontrastempfindlichkeitstest ermittelt. Hier wurden jedes Auge getrennt sowie beide Augen gemeinsam untersucht.

2.2.2 Funduskopie

Jeder Proband wurde am selben Tag durch einen erfahrenen Augenarzt untersucht. In diesem Rahmen erhielt jeder Teilnehmer eine binokulare Funduskopie und eine Fundusfotodokumentation.

2.3 Retinale Schichtdickenanalyse mittels SD-OCT

Bei jedem Studienteilnehmer erfolgte eine bilaterale Untersuchung der Netzhaut mittels SD-OCT (SPECTRALIS® HRA+OCT der Firma Heidelberg Engineering™, Inc. Heidelberg, Germany, siehe Abb. 9). Für die semi-automatische Schichtdickenanalyse wurde die dazugehörige Heidelberg Eye Explorer® Software, Version 1.6.4.0, zur automatischen Schichtdickenanalyse die weiterentwickelte Version 1.6.10.0 verwendet. Alle OCT-Messungen wurden durch erfahrene Untersucher erhoben. Die gegebenenfalls zur Analyse notwendige manuelle Zentrierung der Messfelder und manuelle Korrektur von groben Ausreißern im Rahmen der automatischen Segmentierung sowie die Festlegung der hyper- und hyporeflektiven Schichten im Rahmen der semi-automatischen Messungen erfolgten durch eine sorgfältig geschulte Untersucherin, die ebenfalls die Messpunkte ermittelte und die Segmentierung der einzelnen Schichten vornahm.

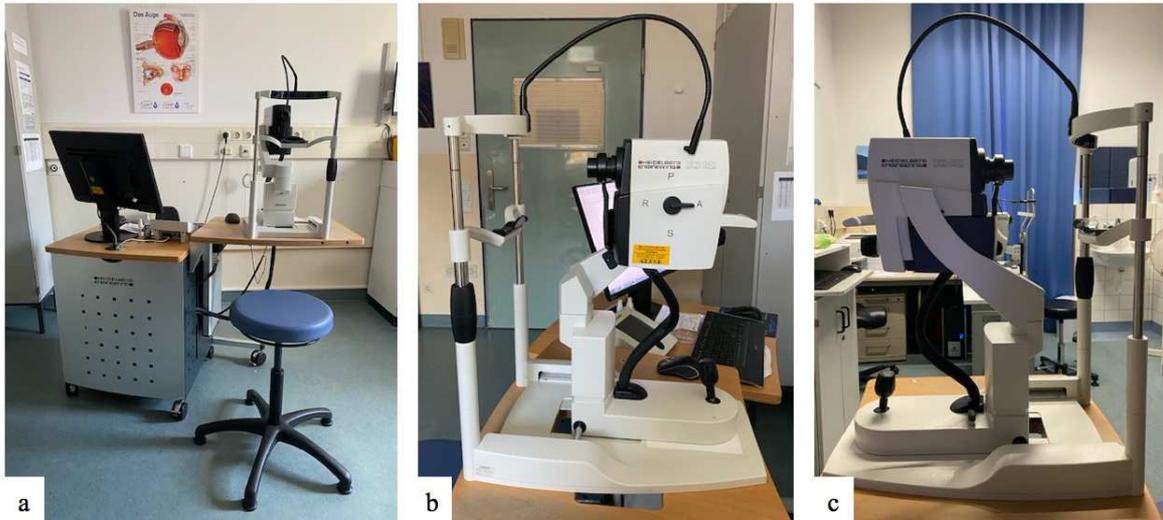


Abb. 9, (a)-(c): SPECTRALIS® HRA+OCT, Standort: Universitätsaugenklinik Düsseldorf.

2.3.1 Makula

Die retinale Gesamtschichtdicke sowie die Dicke der einzelnen Netzhautschichten der Makula wurden mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT automatisch erfasst. Zusätzlich erfolgten semi-automatische Messungen.

Im Rahmen der automatischen Messungen erfolgte zunächst ein globaler Scan der Makula. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Gesamtschichtdicke der Netzhaut sowie eine Dickenmessung der einzelnen retinalen Schichten: retinale Nervenfaserschicht (*RNFL*), Ganglienzellschicht (*GCL*), innere plexiforme Schicht (*IPL*), innere Körnerschicht (*INL*), äußere plexiforme Schicht (*OPL*), äußere Körnerschicht (*ONL*), Fotorezeptorschicht (*PHOTO*) und retinales Pigmentepithel (*RPE*), siehe Abb. 10.

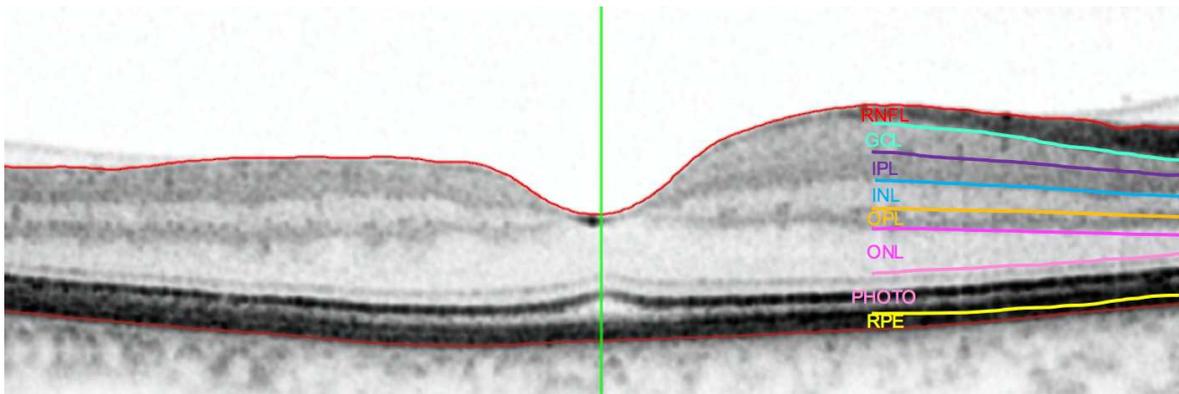


Abb. 10: B-Scan der Makula und Aufschlüsselung der einzelnen Netzhautschichten (rechts im Bild): Retinale Nervenfaserschicht (RNFL), Ganglienzellschicht (GCL), innere plexiforme Schicht (IPL), innere Körnerschicht (INL), äußere plexiforme Schicht (OPL), äußere Körnerschicht (ONL), Fotorezeptorschicht (PHOTO) und retinales Pigmentepithel (RPE). Die grüne senkrechte Linie markiert die Foveola. Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.

In der Thickness Profile-Ansicht der Heidelberg Eye Explorer® Software konnten die einzelnen retinalen Schichten angewählt werden (siehe Abb. 11), welche automatisch erfasst und bei Bedarf, d.h. bei sichtbaren Ausreißern manuell korrigiert wurden.

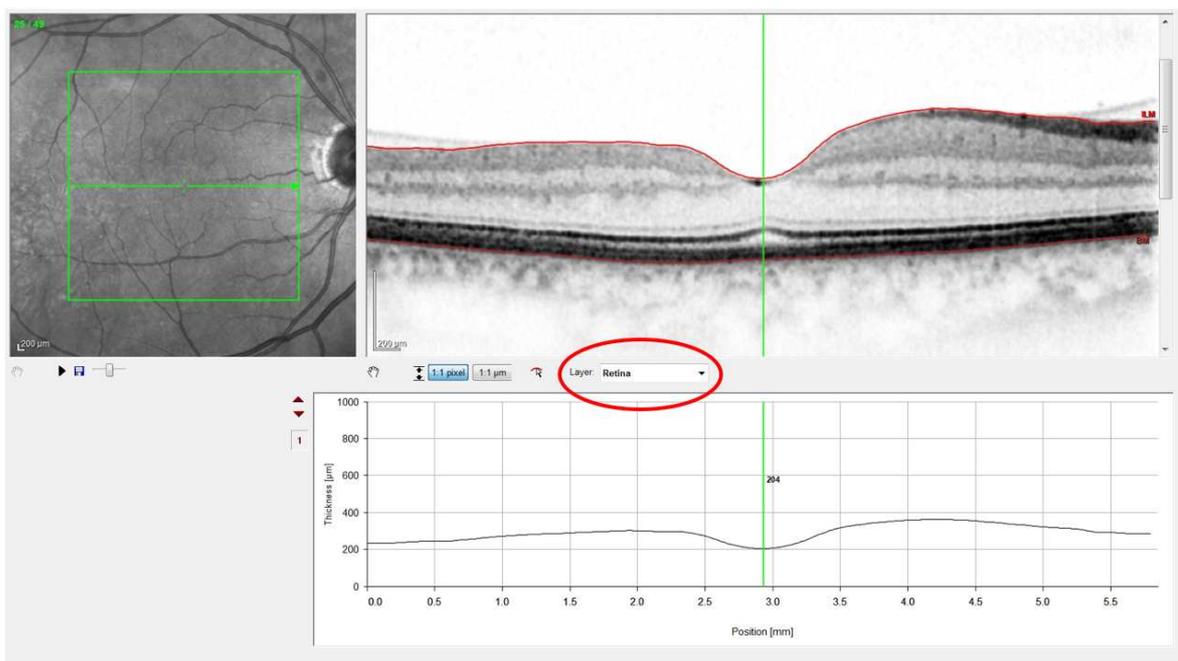


Abb. 11: Thickness Profile eines Makula-Scans. Links oben: Flächiger Scan der Makula mit Zentrierungsraster (grün). Rechts mittig (rot eingekreist): Auswahlmöglichkeit der unterschiedlichen retinalen Schichten (engl. *layer*). Hier wurde mit ‚Retina‘ die Gesamtschichtdicke ausgewählt. Rechts oben: B-Scan der Makula mit Markierung der Gesamtschichtdicke (zwischen den eher horizontal gelegenen roten Linien). Bei groben automatischen Segmentierungsfehlern konnten die roten Linien manuell korrigiert werden. Grün markiert: Foveola. Rechts unten: Darstellung der retinalen Gesamtschichtdicke (in µm) im Bereich der Foveola. Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.

Die Ablesung der automatisch gemessenen, flächigen Schichtdicken, angegeben in Mikrometern, erfolgte in der Thickness Map-Ansicht (siehe Abb. 12). So konnten die Werte für jede Schicht und jeden Sektor abgelesen werden. Die Makula wurde in folgende Sektoren unterteilt: die Foveola (C), die direkt parazentralen Sektoren, welche nasal (N2), temporal (T2), inferior (I2) und superior (S2) ausgerichtet sind, sowie die peripheren Sektoren, welche ebenfalls nasal (N1), temporal (T1), inferior (I1) und superior (S1) ausgerichtet sind (siehe Abb. 12). Das Raster zur Einteilung in diese Sektoren konnte im Thickness Map-Modus manuell verschoben werden. Bei jedem Patienten wurde anhand des Thickness Profile überprüft, ob das Zentrum des Rasters in der Foveola lag. Falls notwendig, wurde eine manuelle Zentrierung durchgeführt.

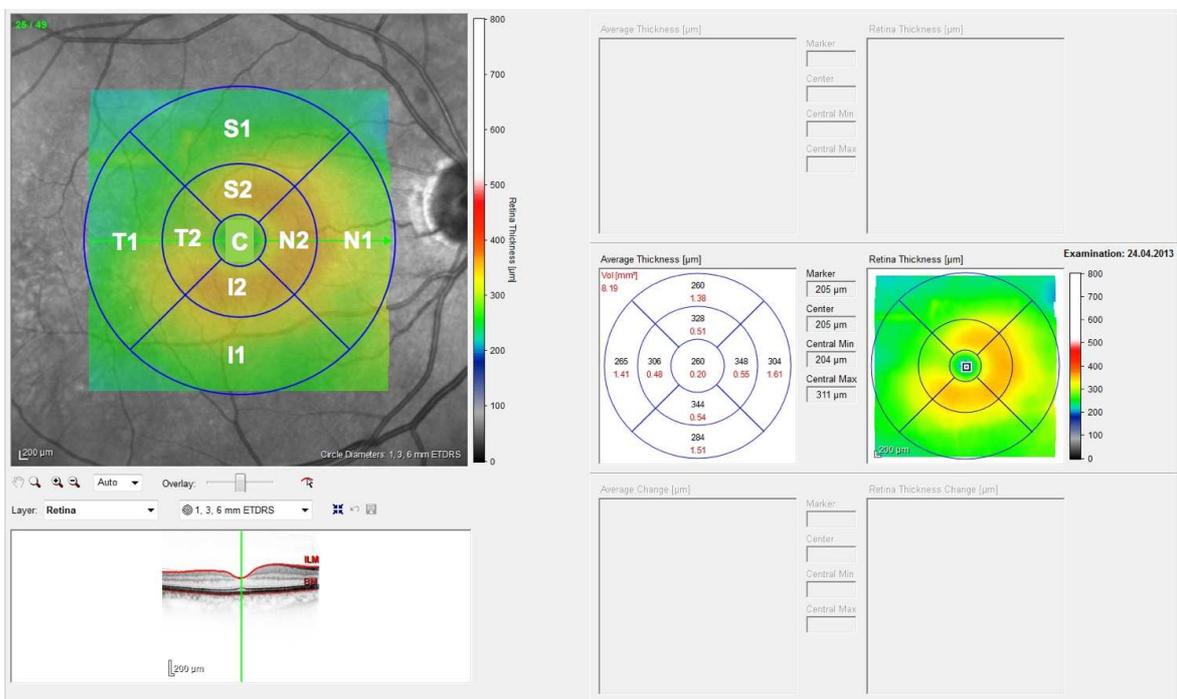


Abb. 12: Arbeitsansicht der Thickness Map eines Makula-Scans. Links oben: Flächiger Makula-Scan mit Rastereinteilung. Zusätzlich Markierung der einzelnen Messsektoren des Makula-Scans (Foveola (C), parazentral (N2, T2, I2, S2) und peripher (N1, T1, I1, S1)). Links unten: B-Scan der Makula. Die roten Markierungen begrenzen die Gesamtschichtdicke der Retina, da zuvor in im Thickness Profile die Schicht ‚Retina‘ als Gesamtschichtdicke ausgewählt wurde. Auch in der Thickness Map lassen sich links mittig unter ‚Layer‘ die einzelnen retinalen Schichten auswählen. Die automatische Segmentierung wurde allerdings immer in der Thickness Profile Ansicht überprüft. Rechts mittig: Schichtdickenangabe der retinalen Gesamtschichtdicke in den einzelnen Sektoren (in μm). Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.

Die automatischen Messungen erfolgten flächig an der Foveola sowie an allen parazentralen und peripheren nasalen, temporalen, inferioren und superioren makulären Sektoren, wie in Abb. 13 dargestellt. Im Rahmen dieser Analyse wurden die foveolären Werte nicht mit einbezogen.

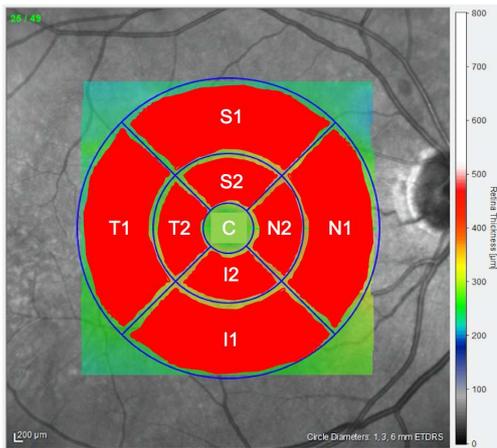


Abb. 13: SD-OCT-Scan der Makula: Im Bereich der rot markierten Sektoren (N2, N1, I2, I1, T2, T1, S2, S1) wurden die automatischen Schichtdickenanalysen im Rahmen der vorliegenden Studie mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT durchgeführt. Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.

Die semi-automatischen Messungen an der Makula erfolgten nicht flächig, sondern punktuell an der dicksten Stelle parazentral-nasal. Dazu wurde ebenfalls zunächst im Thickness Profile der Software die Foveola aufgesucht. Anschließend wurde im Bereich des makulopapillären Bündels die dickste Stelle nasal parazentral ermittelt (siehe Abb. 14).

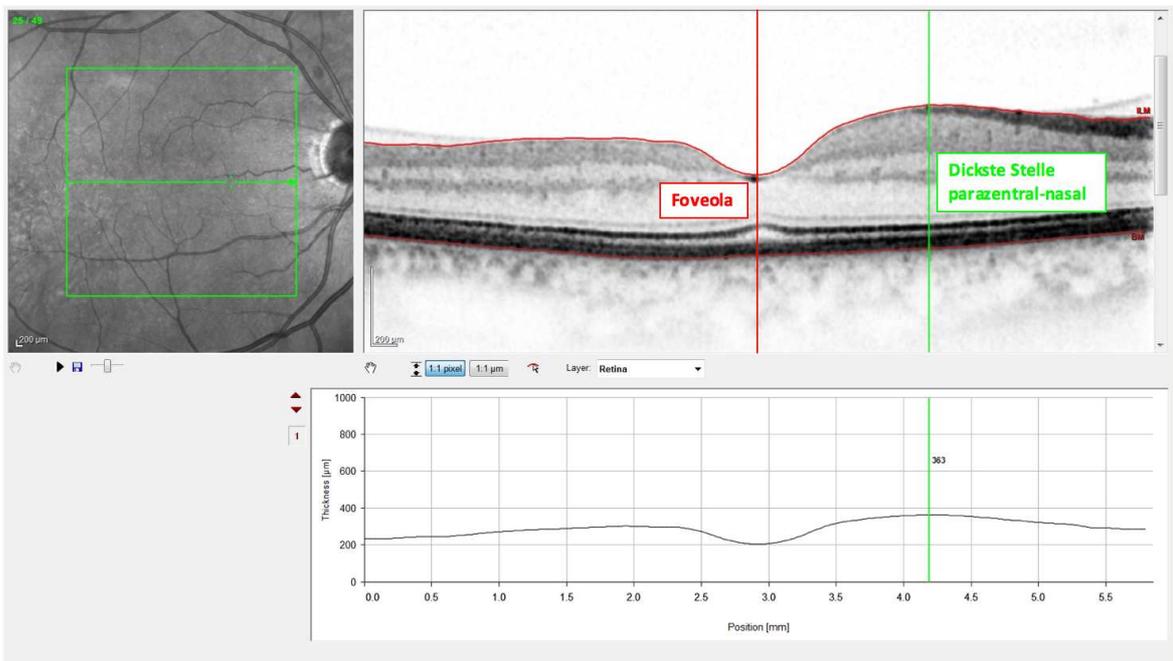


Abb. 14: Ansicht des Thickness Profile der Makula: Rechts oben im Bild ist die Foveola rot markiert (senkrechte rote Markierung). Etwas weiter rechts davon wurde die dickste Stelle parazentral-nasal (grüne senkrechte Markierung) ermittelt. Die beiden eher horizontalen roten Markierungen begrenzen die retinale Gesamtschichtdicke. Rechts unten im Bild ist hier mit 363 µm die Gesamtschichtdicke an der dicksten Stelle parazentral-nasal dargestellt. Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.

Dieser Messpunkt an der dicksten Stelle parazentral-nasal lag für jeden Probanden im Sektor N2, wie in Abb. 15 veranschaulicht. Grundsätzlich wurde dieser Messpunkt ausgewählt, da wir postulieren, dass frühe retinale Schichtdickenunterschiede am frühesten an Stellen mit der meisten Substanz validierbar werden.

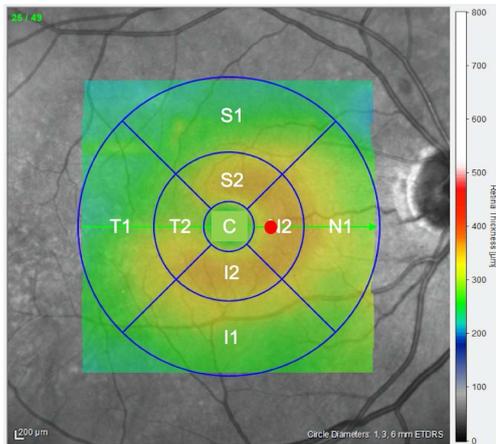


Abb. 15: SD-OCT-Scan der Makula: Der rote Punkt stellt den Messpunkt der semi-automatischen Messungen an der Makula im Sektor N2 dar. Zusätzlich Darstellung der einzelnen Sektoren: zentral (Foveola, C), parazentral (N2, I2, T2, S2) und peripher (N1, I1, T1, S1). Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.

An dem Messpunkt an der dicksten Stelle parazentral-nasal erfolgten die Schichtdickenmessungen im Thickness Profile der Software. Hier wurde zunächst automatisch die Gesamtschichtdicke der Retina angegeben, welche bei Bedarf, d.h. bei automatischen Segmentierungsfehlern, manuell optimiert wurde. Zur Ermittlung der weiteren Schichtdicken erfolgte zunächst eine manuelle Segmentierung der einzelnen unterscheidbaren hyperreflektiven und hyporeflektiven retinalen Schichten. Die Aufschlüsselung der einzelnen Schichten war hierbei im Vergleich zur automatischen Segmentierung weniger detailliert möglich. Folgende Schichten konnten unterschieden werden:

- Gesamtschichtdicke (FULL)
- retinale Nervenfaserschicht (RNFL)
- GCL/IPL: entspricht der Ganglienzellschicht (GCL) und der inneren plexiformen Schicht (IPL)
- INL/OPL: entspricht der inneren Körnerschicht (INL) und der äußeren plexiformen Schicht (OPL)
- ONL/FIS: entspricht der äußeren Körnerschicht (ONL) und der Fotorezeptorinnensegmente (FIS)

- FBBM: entspricht den Fotorezeptoraußensegmenten und dem retinalen Pigmentepithel (RPE) bis zur Bruch-Membran

Die semi-automatisch gemessenen Schichten ‚ONL/FIS‘ und ‚FBBM‘ entsprechen somit den automatisch gemessenen Schichten äußere Körnerschicht (ONL), Fotorezeptorschicht (PHOTO) und retinales Pigmentepithel (RPE). Die Bestimmung der Schichtdicken anhand dieser manuell festgelegten Segmentierung erfolgte anschließend automatisch mittels der Heidelberg Eye Explorer® Software. Daher wurde der Begriff ‚semi-automatische‘ Messung gewählt.

Ein Vergleich der Ergebnisse der beiden Messmethoden an der Makula im Sektor N2 wurde durchgeführt.

2.3.2 Peripapilläre Netzhaut

Für die Papille erfolgte ein peripapillärer Scan. Auch hier wurde im Thickness Profile der Software gearbeitet. Der zirkuläre Scan wurde als 2D-Bild angezeigt und zeigte einen kreisförmigen Scan am Papillenrand. Die Schichtdickenmessungen wurden entlang eines 360°-Pfades vorgenommen, der insgesamt in sechs Sektoren unterteilt war: temporal, temporal superior, temporal inferior, nasal, nasal superior und nasal inferior. Exemplarisch stellt Abb. 16 hierzu die Ansicht eines Thickness Profile eines peripapillären Scans dar.

Zunächst wurde die RNFL automatisch segmentiert und die Dicke bestimmt (siehe Abb. 16). Auch hier wurden automatische Segmentierungsfehler manuell korrigiert. Anschließend mussten auch hier die weiteren Schichtdicken manuell anhand der einzelnen unterscheidbaren hyper- und hyporeflektiven retinalen Schichten segmentiert werden. Die Bestimmung der Schichtdicken anhand dieser manuell festgelegten Segmentierung erfolgte anschließend ebenfalls automatisch mithilfe der Heidelberg Eye Explorer® Software.

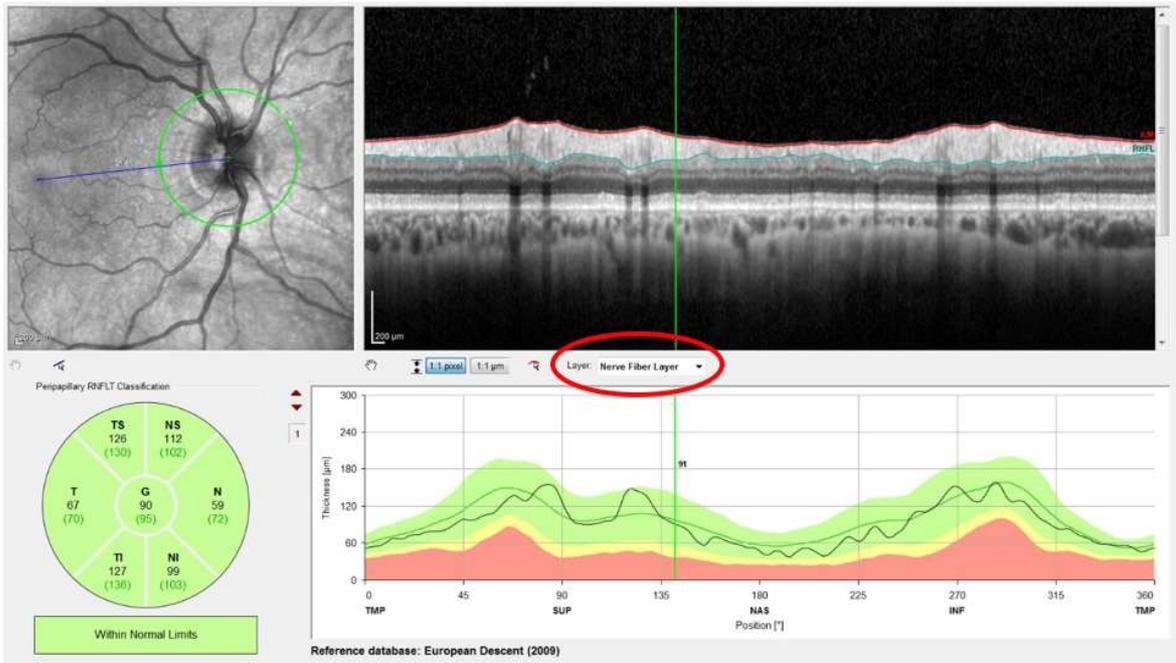


Abb. 16: Arbeitsansicht des Thickness Profile eines peripapillären Scans. Links oben: zirkulärer Scan am Papillenrand (grün markiert). Rechts mittig (rot eingekreist): Auswahlmöglichkeit der unterschiedlichen retinalen Schichten (engl. *layer*). Hier wurde mit ‚Nerve Fiber Layer‘ die RNFL ausgewählt. Rechts oben: B-Scan des peripapillären Scans mit Begrenzung der RNFL (zwischen den eher horizontal gelegenen roten und blauen Linien). Links unten: Sektoren des peripapillären Scans, T = Temporal, TS = Temporal superior, NS = Nasal superior, N = Nasal, NI = Nasal inferior, TI = Temporal inferior sowie Gesamtdurchschnitt (G). Rechts unten: schematische Darstellung des Schichtdickenprofils des peripapillären Scans. Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.

Auch hier erfolgte die Messung der Gesamtschichtdicke, der RNFL, der GCL/IPL, der INL/OPL, der ONL/FIS und der FBBM. Diese semi-automatische Ausmessung erfolgte für die drei temporalen, zur Makula gerichteten Sektoren T (temporal), TS (temporal superior) und TI (temporal inferior), siehe Abb. 17.

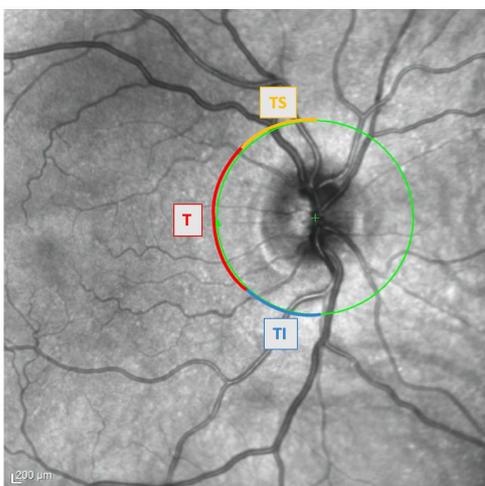


Abb. 17: Ansicht eines zirkulären, peripapillären Scans. Darstellung des Papillenrandes (grün) sowie der ausgewerteten Scanbereiche temporal (T, rot markiert), temporal superior (TS, gelb markiert) und temporal inferior (TI, blau markiert). Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.

2.3.3 Korrelation der makulären und peripapillären Messwerte

Die semi-automatisch gemessenen Schichtdicken des parazentral nasalen Makulasektors (Sektor N2) wurden, entsprechend des Nervenfaserverlaufs, mit den entsprechenden Netzhautschichtdicken im Bereich des temporalen Papillenrandes (Sektor T) in der Kohorte der DM-Patienten korreliert.

2.3.4 Korrelation der makulären Messwerte mit vorhandenen kornealen Messwerten

Eine Subpopulation unseres Studienkollektivs wurde bereits von Ziegler et al. bezüglich der vier wesentlichen kornealen Kenngrößen (Nervenfaserverlänge, Nervenfaserdichte, Nervenfaserverzweigungspunkte und Verbindungspunkte der Nervenfasern) in einer ersten CCM-Untersuchung charakterisiert (siehe Kapitel 1.2.2) (83). Diese Subpopulation erhielt an dem gleichen Tag, an dem alle für die vorliegende Arbeit relevanten Untersuchungen durchgeführt wurden, eine zweite CCM-Messung. Die kornealen Parameter wurden mit dem Heidelberg Retina Tomograph II Rostock Cornea Modul (Heidelberg Engineering™, Inc. Heidelberg, Germany) erhoben (83). Die aus der zweiten CCM-Messung vorhandenen Kenngrößen zum kornealen Nervenfaserverplexus (Nervenfaserverlänge, Nervenfaserdichte, Nervenfaserverzweigungspunkte und Verbindungspunkte der Nervenfasern) wurden mit den automatisch gemessenen makulären inneren Netzhautschichtdicken (RNFL, GCL, IPL) sowie der Gesamtschichtdicke des Sektors N2 des jeweils rechten Auges korreliert, um zu untersuchen, ob diabetische Veränderungen an der Kornea mit möglichen diabetischen retinalen Veränderungen einhergehen. Zuvor wurden die aus der zweiten CCM-Untersuchung vorhandenen, oben genannten vier wesentlichen kornealen Parameter hinsichtlich des Vorliegens signifikanter Unterschiede zwischen DM-Patienten und Kontrollen analysiert, um zu bestätigen, dass die von Ziegler et al. nachgewiesenen Veränderungen am kornealen Nervenfaserverplexus (siehe Kapitel 1.2.2) (83) auch in der Folgeuntersuchung bei den DM-Patienten signifikant reduziert waren.

2.4 Statistische Auswertung

Um frühe Anzeichen einer diabetischen retinalen Neuropathie bei Patienten ohne funduskopischen Anhalt für eine manifeste DR mittels SD-OCT zu detektieren, wurden die SD-OCT-Messergebnisse der DM-Patienten mit denen der gesunden Kontrollen verglichen. Zusätzlich wurden relevante korneale Parameter mit makulären Schichtdicken korreliert.

Es wurden jeweils beide Augen untersucht und in den Auswertungen linkes und rechtes Auge getrennt voneinander beurteilt. Bei der Bestimmung der Kontrastsensitivität wurden zusätzlich beide Augen gemeinsam untersucht. Hinsichtlich der kornealen Fragestellung wurde jeweils nur das rechte Auge untersucht.

Die statistische Auswertung erfolgte in Form nicht-parametrischer Tests bei nicht gegebener Normalverteilung der Daten. Zur Ermittlung der Korrelationen der makulären und papillären Messwerte sowie der inneren retinalen Schichtdicken mit den kornealen Parametern wurde der Spearman Rangkorrelationskoeffizient verwendet. Der Vergleich der Messmethoden an der Makula wurde durch den Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) mit Konsistenzdefinition ermittelt. Sofern die gleiche Variable mehrfach an demselben Probanden gemessen wurde, d.h. wenn eine Messwiederholung vorlag, wurde eine entsprechende Adjustierung der p-Werte mittels Bonferroni-Korrektur vorgenommen. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

Zur statistischen Analyse wurde das Statistik-Programm SPSS in folgenden Versionen verwendet: IBM Corp. Released 2016, IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp. sowie IBM Corp. Released 2019, IBM SPSS Statistics Subscription for Macintosh, Build 1.0.0.1347. Armonk, NY: IBM Corp. und IBM Corp. Released 2021, IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 28.0.1.1. Armonk, NY: IBM Corp.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Im Rahmen dieser Querschnittsstudie wurden 104 Augen von 52 Patienten untersucht. Darunter waren 14 Frauen und 38 Männer. Das mittlere Alter lag bei $59 \pm 7,6$ Jahren, die mittlere Erkrankungsdauer lag bei $4,3 \pm 1,8$ Jahren. Das Kontrollkollektiv bestand aus 45 gesunden Erwachsenen, davon 15 Frauen und 30 Männer, mit einem mittleren Alter von 57 ± 12 Jahren. Auch hier wurden jeweils beide Augen untersucht. Bei beiden Kollektiven wurden in den Auswertungen linkes und rechtes Auge getrennt voneinander beurteilt. Bei der Bestimmung der Kontrastsensitivität wurden zusätzlich beide Augen gemeinsam untersucht.

Daten zur konfokalen Mikroskopie der Kornea lagen von 45 der insgesamt 52 DM-Patienten und von 41 der insgesamt 45 gesunden Kontrollen vor. Hier wurde jeweils nur das rechte Auge untersucht.

3.2 Visus und Kontrastsehen

Sowohl die monokulare als auch die binokulare Kontrastsensitivität war bei den DM-Patienten signifikant reduziert gegenüber der Kontrollgruppe bei gleichem Visus (siehe Tabelle 1).

	Auge	DM-Patienten		Kontrollen		Signifikanz (p-Wert)
		Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	
Visus	R	82,73	7,86	82,62	9,35	0,888
	L	85,24	7,97	85,24	7,97	0,271
Kontrastsehen	R	1,53	0,16	1,59	0,12	0,026
	L	1,57	0,12	1,62	0,11	0,018
	Beide Augen	1,69	0,09	1,72	0,07	0,012

Tabelle 1: Ergebnisse von Visus und Kontrastsehen. Visus in ETDRS-Score, Kontrastsehen in logCS. Gelb markiert: signifikante Veränderungen (Signifikanzniveau $p < 0,05$). DM: Diabetes mellitus, R: rechtes Auge, L: linkes Auge.

3.3 Funduskopie

Bei den DM-Patienten waren 81 (78%) der insgesamt 104 Funduskopien unauffällig (rechtes Auge: 41 von 52; linkes Auge: 40 von 52). In der Kontrollgruppe waren im Vergleich hierzu 67 (75%) von 90 Funduskopien unauffällig (rechtes Auge: 32 von 45; linkes Auge: 35 von 45). Die als auffällig bewerteten Funduskopiebefunde zeigten insgesamt nur leichte Normabweichungen, die als nicht-relevant für die hier durchgeführten Messungen eingestuft wurden. Hinweise auf eine manifeste DR fanden sich nicht (siehe Tabelle 2).

Normabweichender Funduskopiebefund	Auge	DM-Patienten (Anzahl)	Kontrollen (Anzahl)
Drusen	R	2	4
	L	2	3
Pigmentverschiebung	R	1	2
	L	2	1
Gefäße mit leichter Tortuositas	R	-	2
	L	-	2
Cotton-Wool-Herd	R	1	-
Aderhaut-Nävus	R	1	-
	L	-	1
Schräger Sehnerveneintritt	R	1	1
	L	1	1
Leichte Gliose	R	1	1
	L	1	1
Makula mit Glaskörperzug	R	-	1
	L	-	1
Makula mit alter Narbe	R	-	1
Großflächige Papillenexkavation	R	3	1
	L	2	1
Papille blass	R	2	2
	L	2	2
Papille vital, temporal leicht randunscharf	R	1	-
	L	1	-

Tabelle 2: Normabweichende Funduskopiebefunde. DM: Diabetes mellitus, R: rechtes Auge, L: linkes Auge.

3.4 Makula – Automatische Messungen

Im Rahmen der automatischen Schichtdickenanalysen an der Makula zeigten sich keine Unterschiede zwischen den DM-Patienten und den gesunden Kontrollen. Die inneren Netzhautschichten GCL und IPL zeigten bei den DM-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine tendenziell geringere Schichtdicke. Diese Schichtdickenabnahmen

waren nach erfolgter Bonferroni-Korrektur ohne statistische Signifikanz (siehe Tabelle 3). Der Übersichtlichkeit halber wurden in der nachfolgenden Tabelle nur innere Netzhautschichtdicken und Gesamtschichtdicken aufgeführt.

Makula	Auge	DM-Patienten		Kontrollen		Signifikanz (p-Wert)	Bonferroni korrigierter p-Wert
		Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung		
FULL, N2	R	339,56	16,71	345,40	13,06	0,026	>0,999
	L	338,96	19,91	339,22	48,94	0,082	>0,999
FULL, I2	R	334,77	16,05	339,73	13,45	0,063	>0,999
	L	334,33	16,46	340,24	14,48	0,039	>0,999
RNFL, S2	R	23,71	3,11	24,96	2,83	0,042	>0,999
	L	23,52	3,21	23,98	2,29	0,384	>0,999
GCL, S2	R	49,52	7,19	52,38	4,75	0,020	>0,999
	L	49,60	7,29	52,82	4,33	0,011	>0,999
GCL, N1	R	36,27	4,84	37,82	4,18	0,156	>0,999
	L	35,90	4,86	38,07	4,14	0,039	>0,999
GCL, N2	R	47,98	7,08	50,67	4,81	0,026	>0,999
	L	47,37	7,99	51,29	4,42	0,004	>0,999
GCL, I2	R	48,85	6,88	51,60	5,07	0,014	>0,999
	L	49,08	5,92	51,16	5,57	0,022	>0,999
GCL, T2	R	44,62	7,32	46,80	5,36	0,08	>0,999
	L	45,06	6,72	47,80	4,16	0,043	>0,999
IPL, S2	R	39,21	4,38	41,31	3,48	0,007	>0,999
	L	38,98	4,40	41,80	3,12	0,001	>0,999
IPL, N1	R	28,00	3,30	29,18	2,97	0,104	>0,999
	L	27,69	3,35	29,36	3,02	0,019	>0,999
IPL, N2	R	40,35	4,45	42,51	3,20	0,008	>0,999
	L	39,46	5,93	42,60	3,25	0,002	>0,999
IPL, I2	R	38,98	4,23	41,04	3,51	0,006	>0,999
	L	38,42	4,17	41,47	3,01	0,000	0,070
IPL, T2	R	39,81	4,93	41,96	3,28	0,013	>0,999
	L	39,92	4,32	42,47	3,17	0,004	>0,999

Tabelle 3: Ergebnisse der automatischen Messungen an der Makula. Mittelwert und Standardabweichung in μm . Gelb markiert: signifikante Veränderungen (Signifikanzniveau $p < 0,05$). DM: Diabetes mellitus, R: rechtes Auge, L: linkes Auge, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: innere plexiforme Schicht, N2: parazentraler nasaler makulärer Sektor, I2: parazentraler inferiorer makulärer Sektor, S2: parazentraler superiorer makulärer Sektor, N1: peripherer nasaler makulärer Sektor, T2: parazentraler temporaler makulärer Sektor.

3.5 Makula – Semi-automatische Messungen

Auch im Rahmen der semi-automatischen Messungen an der Makula im Sektor N2 waren Bonferroni-korrigiert keine signifikanten Netzhautschichtdickenunterschiede zwischen den DM-Patienten und den gesunden Kontrollen zu verzeichnen. Es fiel allerdings auf, dass auch

hier ohne Bonferroni-Korrektur eine Tendenz zu einer Dickenabnahme der inneren Netzhautschichten GCL und IPL, der RNFL sowie der gesamten Netzhautdicke bei den DM-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichnet werden konnte (siehe Tabelle 4).

Makula N2	Auge	DM-Patienten		Kontrollen		Signifikanz (p-Wert)	Bonferroni korrigierter p-Wert
		Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung		
FULL	R	349,56	17,02	355,36	14,44	0,037	0,446
	L	348,00	22,49	356,33	15,11	0,027	0,322
RNFL	R	25,33	4,04	26,73	4,46	0,019	0,230
	L	25,00	3,82	28,31	13,34	0,042	0,502
GCL/IPL	R	96,40	11,67	101,36	9,48	0,014	0,171
	L	96,63	13,29	100,11	15,08	0,032	0,385
INL/OPL	R	78,48	12,59	76,04	10,67	0,350	>0,999
	L	76,73	13,00	76,22	11,87	0,476	>0,999
ONL/FIS	R	85,46	16,64	88,13	14,23	0,284	>0,999
	L	86,33	17,37	87,93	15,09	0,811	>0,999
FBBM	R	63,88	3,26	63,09	2,72	0,210	>0,999
	L	63,31	3,74	63,76	2,58	0,606	>0,999

Tabelle 4: Ergebnisse der semi-automatischen Messungen an der Makula im Sektor N2. Mittelwert und Standardabweichung in μm . Gelb markiert: signifikante Veränderungen (Signifikanzniveau $p < 0,05$). DM: Diabetes mellitus, N2: parazentraler nasaler makulärer Sektor, R: rechtes Auge, L: linkes Auge, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL/IPL: Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, INL/OPL: innere Körnerschicht und äußere plexiforme Schicht, ONL/FIS: äußere Körnerschicht und Fotorezeptorinnensegmente, FBBM: Fotorezeptoraußensegmente und retinales Pigmentepithel bis zur Bruch-Membran.

3.6 Vergleich der Messmethoden an der Makula

Ein Vergleich der automatischen und semi-automatischen Messmethoden an der Makula im Sektor N2 zeigte für fast jede Schicht an beiden Augen eine sehr gute, statistisch signifikante Übereinstimmung mit ICC-Werten $>0,5$ (siehe Tabelle 5). Einzig die Messwerte für die RNFL zeigten eine zum Teil geringere Übereinstimmung mit semi-automatisch dickerer RNFL (ICC von 0,133). Bei den semi-automatischen Messungen der RNFL am linken Auge gab es einen Ausreißer mit einer RNFL-Dicke von $112 \mu\text{m}$, welche im Rahmen der automatischen Messungen nur $20 \mu\text{m}$ betrug.

Makula N2	Auge	Automatische Messung		Semi-automatische Messung		ICC	Signifikanz (p-Wert)
		Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung		
FULL – FULL	R	342,27	15,33	353,25	16,06	0,976	<0,001
	L	339,08	36,17	351,87	19,77	0,628	<0,001
RNFL – RNFL	R	20,76	2,19	25,98	4,28	0,542	<0,001
	L	20,58	2,05	26,54	9,59	0,133	0,242
GCL/IPL – GCL+IPL	R	90,58	10,09	98,7	10,94	0,946	<0,001
	L	90,1	11,63	98,25	14,18	0,807	<0,001
INL/OPL – INL+OPL	R	76,23	8,65	77,35	11,74	0,847	<0,001
	L	75,69	8,21	76,49	12,43	0,862	<0,001
ONL/FIS+ FBBM – ONL+RPE+ Photo	R	170,34	14,04	150,22	15,69	0,931	<0,001
	L	171,45	13,38	150,59	17,18	0,923	<0,001

Tabelle 5: Vergleich der Messmethoden an der Makula im Sektor N2. Mittelwert und Standardabweichung in μm . Gelb markiert: hohe Übereinstimmungen und signifikante Veränderungen (Signifikanzniveau $p < 0,05$). ICC: Intraklassenkorrelationskoeffizient mit Konsistenzdefinition. ICC = 1: perfekte Übereinstimmung, ICC > 0,50 und < 1: hohe Übereinstimmung, ICC > 0,30 und < 0,50: mäßige Übereinstimmung, ICC > 0,10 und < 0,30: schlechte Übereinstimmung, ICC > 0 und < 0,10: sehr schlechte Übereinstimmung, ICC = 0: gar keine Übereinstimmung. N2: parazentraler nasaler Sektor, R: rechtes Auge, L: linkes Auge, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL/IPL: Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: innere plexiforme Schicht, INL/OPL: innere Körnerschicht und äußere plexiforme Schicht, INL: innere Körnerschicht, OPL: äußere plexiforme Schicht, ONL/FIS+FBBM: äußere Körnerschicht und Fotorezeptorinnensegmente sowie Fotorezeptoraußensegmente und retinales Pigmentepithel bis zur Bruch-Membran, ONL: äußere Körnerschicht, RPE: retinales Pigmentepithel, Photo: Fotorezeptorschicht.

3.7 Peripapilläre Messungen

Bei den peripapillären Schichtdickenmessungen zeigten sich insgesamt sehr heterogene, nicht signifikante Veränderungen (siehe Tabelle 6).

Die RNFL zeigte temporal eine tendenzielle Abnahme bei den DM-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die GCL/IPL hingegen zeigte sich an der Papille nicht verdünnt. Zusätzlich zeigten sich an den linken Augen Tendenzen einer Schichtdickenabnahme der INL/OPL im Sektor TS, der Gesamtschichtdicke in den Sektoren TS und T sowie einer Schichtdickenzunahme am temporal-superioren Papillenrand für die ONL/FIS, welche an den rechten Augen jedoch nicht nachweisbar waren. Insgesamt zeichnete sich somit kein einheitliches Bild ab. Alle tendenziellen Veränderungen waren nach erfolgter Bonferroni-Korrektur nicht signifikant.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde nur ein Auszug der Daten in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben (siehe Tabelle 6).

Papille	Auge	DM-Patienten		Kontrollen		Signifikanz (p-Wert)	Bonferroni korrigierter p-Wert
		Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung		
FULL, T	R	63,019	3,702	63,289	3,841	0,687	>0,999
	L	62,019	8,539	64,222	3,661	0,044	>0,999
FULL, TS	R	62,423	4,174	62,867	3,546	0,507	>0,999
	L	62,462	3,506	64,000	3,438	0,019	0,670
RNFL, T	R	67,404	13,075	74,044	13,914	0,018	0,634
	L	66,981	16,897	70,800	12,405	0,024	0,869
INL/OPL, TS	R	41,365	5,541	41,933	5,654	0,332	>0,999
	L	41,154	5,435	43,733	5,006	0,022	0,774
ONL/FIS, TS	R	42,942	4,403	43,378	5,997	0,831	>0,999
	L	45,096	4,429	42,333	4,436	0,004	0,136

Tabelle 6: Ergebnisse der Messungen an der Papille. Mittelwert und Standardabweichung in μm . Gelb markiert: signifikante Veränderungen (Signifikanzniveau $p < 0,05$). DM: Diabetes mellitus, R: rechtes Auge, L: linkes Auge, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, INL/OPL: innere Körnerschicht und äußere plexiforme Schicht, ONL/FIS: äußere Körnerschicht und Fotorezeptorinnensegmente, T: temporaler Papillenrand, TS: temporal-superiorer Papillenrand.

3.8 Korrelation der makulären und peripapillären Messwerte

Die semi-automatischen Messungen an der Makula im Sektor N2 wurden mit den semi-automatischen peripapillären Messungen am temporalen Sektor (T) der DM-Patienten korreliert. Es fanden sich insgesamt eindeutige positive Korrelationen (siehe Tabelle 7).

So zeigten sich positive signifikante Zusammenhänge zwischen der makulären Gesamtschichtdicke und jeder peripapillären Schicht mit Ausnahme der äußersten Schicht (FBBM). Die makuläre RNFL korrelierte mit der peripapillären Gesamtschichtdicke. Ebenfalls fanden sich positive Korrelationen zwischen der GCL/IPL der Makula und der Gesamtschichtdicke, der RNFL sowie der GCL/IPL am temporalen Papillenrand. Nur wenige äußere Netzhautschichtdicken zeigten signifikante Zusammenhänge: So korrelierte die makuläre ONL/FIS mit der temporalen peripapillären ONL/FIS. Gleiches zeichnete sich für die INL/OPL der Makula mit der GCL/IPL am Papillenrand ab.

Der Übersichtlichkeit halber wurden nur signifikante Übereinstimmungen in der untenstehenden Tabelle aufgeführt (siehe Tabelle 7).

Makula semi- automatisch, Sektor N2	Papille, Sektor T	Korrelationskoeffizient (r-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Bonferroni korrigierter p-Wert
FULL	FULL	0,73	<0,001	<0,001
	RNFL	0,39	<0,001	0,001
	GCL/IPL	0,51	<0,001	<0,001
	INL/OPL	0,31	0,001	0,048
	ONL/FIS	0,46	<0,001	<0,001
RNFL	FULL	0,34	<0,001	0,012
GCL/IPL	FULL	0,58	<0,001	<0,001
	RNFL	0,60	<0,001	<0,001
	GCL/IPL	0,45	<0,001	<0,001
INL/OPL	GCL/IPL	0,39	<0,001	0,001
ONL/FIS	ONL/FIS	0,56	<0,001	<0,001

Tabelle 7: Korrelation Makula – Papille. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurde hier der Spearman Rangkorrelationskoeffizient ermittelt. Gelb markiert: Signifikante Veränderungen (Signifikanzniveau $p < 0,05$). N2: parazentraler nasaler makulärer Sektor, T: temporaler Papillenrand, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL/IPL: Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, INL/OPL: innere Körnerschicht und äußere plexiforme Schicht, ONL/FIS: äußere Körnerschicht und Fotorezeptorinnensegmente.

3.9 Korrelation der makulären Messwerte mit vorhandenen kornealen Messwerten

Nur eine Subpopulation der DM-Patienten und Kontrollprobanden hatten eine Untersuchung der Hornhaut mittels CCM erhalten. Insgesamt wurden 86 rechte Augen von jeweils 45 DM-Patienten und 41 gesunden Kontrollen untersucht.

Die wesentlichen Kenngrößen der kornealen Nervenfasern (Nervenfaserlänge pro mm^2 , Nervenfaserdichte pro mm^2 , Nervenfaserverzweigungspunkte pro mm^2 , Verbindungspunkte der Nervenfasern pro mm) zeigten sich, wie in der initialen Untersuchung durch Ziegler et al. (siehe Kapitel 1.2.2) (83), auch in der hier vorliegenden CCM-Follow-up-Untersuchung bei den DM-Patienten signifikant reduziert im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (siehe Tabelle 8).

Korneale Nervenfasern	DM-Patienten		Kontrollen		Signifikanz (p-Wert)
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	
Länge/mm^2	19,54	6,29	23,49	4,50	0,001
Dichte/mm^2	289,43	133,87	372,93	117,02	0,001
Verzweigungspunkte/mm^2	154,85	83,66	212,91	76,21	<0,001
Verbindungspunkte/mm	6,27	2,32	7,83	2,09	0,002

Tabelle 8: Ergebnisse der Auswertung der vorhandenen kornealen Parameter. Gelb markiert: signifikante Veränderungen (Signifikanzniveau $p < 0,05$).

Die Korrelationen der automatisch gemessenen Netzhautschichten an der Makula im Sektor N2 des rechten Auges mit den vier ausgewählten Hornhaut-Parametern (Nervenfaserlänge pro mm², Nervenfaserdichte pro mm², Nervenfaserverzweigungspunkte pro mm², Verbindungspunkte der Nervenfasern pro mm) zeigten keine Zusammenhänge.

Dies war sowohl der Fall, wenn die makulären Messwerte beider Kollektive gemeinsam mit den kornealen Parametern verglichen wurden, wie in Tabelle 9 aufgeführt.

Makula	Korneale Nervenfasern	Korrelationskoeffizient (r-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Bonferroni korrigierter p-Wert
FULL, N2	Länge/mm ²	0,114	0,294	>0,999
	Dichte/mm ²	0,128	0,241	>0,999
	Verzweigungspunkte/mm ²	0,125	0,252	>0,999
	Verbindungspunkte/mm	0,143	0,188	>0,999
RNFL, N2	Länge/mm ²	0,097	0,376	>0,999
	Dichte/mm ²	0,130	0,232	>0,999
	Verzweigungspunkte/mm ²	0,154	0,156	>0,999
	Verbindungspunkte/mm	0,042	0,704	>0,999
GCL, N2	Länge/mm ²	0,045	0,679	>0,999
	Dichte/mm ²	0,026	0,813	>0,999
	Verzweigungspunkte/mm ²	0,043	0,693	>0,999
	Verbindungspunkte/mm	0,106	0,329	>0,999
IPL, N2	Länge/mm ²	0,030	0,782	>0,999
	Dichte/mm ²	0,022	0,838	>0,999
	Verzweigungspunkte/mm ²	0,034	0,756	>0,999
	Verbindungspunkte/mm	0,096	0,379	>0,999

Tabelle 9: Korrelation Makula – korneale Nervenfasern. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurde hier der Spearman Rangkorrelationskoeffizient ermittelt. Signifikanzniveau $p < 0,05$. N2: parazentraler nasaler makulärer Sektor, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: innere plexiforme Schicht.

Auch zeigten sich keine Zusammenhänge bei der Korrelation der retinalen Gesamtschichtdicke, RNFL, GCL und IPL mit den vier Hornhautparametern, wenn diese Parameter für die DM-Patienten und gesunden Kontrollen getrennt untersucht wurden, wie in Tabelle 10 für die DM-Patienten und in Tabelle 11 für die Kontrollen aufgeführt.

Makula DM- Patienten	Korneale Nervenfasern	Korrelationskoeffizient (r-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Bonferroni korrigierter p-Wert
FULL, N2	Länge/mm ²	0,05	0,750	>0,999
	Dichte/mm ²	0,13	0,388	>0,999
	Verzweigungspunkte/mm ²	0,13	0,400	>0,999
	Verbindungspunkte/mm	0,09	0,575	>0,999
RNFL, N2	Länge/mm ²	0,13	0,406	>0,999
	Dichte/mm ²	0,08	0,593	>0,999
	Verzweigungspunkte/mm ²	0,15	0,317	>0,999
	Verbindungspunkte/mm	0,19	0,222	>0,999
GCL, N2	Länge/mm ²	-0,07	0,652	>0,999
	Dichte/mm ²	-0,02	0,888	>0,999
	Verzweigungspunkte/mm ²	0,01	0,928	>0,999
	Verbindungspunkte/mm	0,00	0,996	>0,999
IPL, N2	Länge/mm ²	-0,11	0,485	>0,999
	Dichte/mm ²	-0,05	0,744	>0,999
	Verzweigungspunkte/mm ²	-0,03	0,860	>0,999
	Verbindungspunkte/mm	-0,04	0,806	>0,999

Tabelle 10: Korrelation Makula – korneale Nervenfasern: DM-Patienten. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurde hier der Spearman Rangkorrelationskoeffizient ermittelt. Signifikanzniveau $p < 0,05$. DM: Diabetes mellitus, N2: parazentraler nasaler makulärer Sektor, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: innere plexiforme Schicht.

Makula Kontrollen	Korneale Nervenfasern	Korrelationskoeffizient (r-Wert)	Signifikanz (p-Wert)	Bonferroni korrigierter p-Wert
FULL, N2	Länge/mm ²	-0,03	0,858	>0,999
	Dichte/mm ²	-0,11	0,482	>0,999
	Verzweigungspunkte/mm ²	-0,12	0,441	>0,999
	Verbindungspunkte/mm	0,10	0,544	>0,999
RNFL, N2	Länge/mm ²	-0,01	0,968	>0,999
	Dichte/mm ²	0,10	0,531	>0,999
	Verzweigungspunkte/mm ²	0,09	0,557	>0,999
	Verbindungspunkte/mm	-0,18	0,269	>0,999
GCL, N2	Länge/mm ²	0,01	0,958	>0,999
	Dichte/mm ²	-0,16	0,321	>0,999
	Verzweigungspunkte/mm ²	-0,15	0,341	>0,999
	Verbindungspunkte/mm	0,15	0,353	>0,999
IPL, N2	Länge/mm ²	-0,05	0,761	>0,999
	Dichte/mm ²	-0,18	0,271	>0,999
	Verzweigungspunkte/mm ²	-0,19	0,244	>0,999
	Verbindungspunkte/mm	0,09	0,580	>0,999

Tabelle 11: Korrelation Makula – korneale Nervenfasern: Gesunde Kontrollen. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurde hier der Spearman Rangkorrelationskoeffizient ermittelt. Signifikanzniveau $p < 0,05$. N2: parazentraler nasaler makulärer Sektor, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: innere plexiforme Schicht.

4 Diskussion

Im Hinblick auf die eingangs formulierten Hypothesen können folgende Ergebnisse festgehalten werden:

- Bei Patienten mit Typ-2 DM ohne manifester DR und kurzer Erkrankungsdauer bestehen keine signifikanten makulären oder peripapillären Schichtdickenunterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollen.
- Es bestehen statistisch signifikante positive Korrelationen zwischen der temporalen peripapillären RNFL und der nasal ausgerichteten makulären GCL und IPL.
- Die Ergebnisse der SD-OCT-Messungen der makulären Schichtdicken mittels automatischer und semi-automatischer Segmentierung zeigen eine gute Übereinstimmung.
- Trotz des frühen Krankheitsstadiums ist die Kontrastempfindlichkeit bei den DM-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert bei gleichbleibendem Visus.
- Es gibt keine Zusammenhänge zwischen makulären Schichtdicken und den nachweisbaren Veränderungen am kornealen Nervenfaserverplexus.

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse im Kontext mit der aktuellen Studienlage diskutiert. Anschließend erfolgt die Erörterung der verschiedenen Untersuchungsmethoden im Kontext der aktuellen Fachliteratur. Zum Schluss soll die Bedeutung der SD-OCT bei der Früherkennung der DR im klinischen Alltag und der Ausblick erörtert werden.

4.1 Ergebnisdiskussion

4.1.1 Makuläre Messungen

In der vorliegenden Studie ergab die Analyse der automatischen und der semi-automatischen Schichtdickenmessungen an der Makula keine signifikanten Unterschiede zwischen den Netzhautschichtdicken von Patienten mit kürzlich diagnostiziertem DM und gesunden Kontrollen.

Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt jedoch auf, dass die inneren makulären Schichten, insbesondere GCL und IPL, bei den DM-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen tendenziell dünner sind. Bei den automatischen Messungen zeigt sich dies insbesondere an den parazentralen zur Papille gerichteten Sektoren (S2, N2 und I2). Im Rahmen der semi-automatischen Messungen ist zusätzlich die RNFL und die Gesamtschichtdicke gering reduziert. Es handelt sich hierbei jedoch ausschließlich um Tendenzen, die nach Bonferroni-Korrektur nicht signifikant waren.

Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen wurden in vorausgegangenen Studien zu diesem Thema teilweise signifikante zentrale retinale Schichtdickenunterschiede bei Patienten mit Typ-2 DM ohne Anzeichen einer DR im Vergleich zu Kontrollgruppen beschrieben (74,76,77,79,102,103). Diese Studien unterscheiden sich in wesentlichen Punkten wie DM-Erkrankungsdauer, DR-Status, unterschiedliche Stichprobengrößen, Art der OCT und in den Messorten voneinander.

So stellten van Dijk et al. 2012 Ergebnisse einer Studie vor, in der sie die retinalen Schichtdicken von Patienten mit Typ-2 DM ohne ($n = 39$) und mit beginnender ($n = 25$) DR mittels SD-OCT untersuchten. Hier zeigte sich eine Abnahme der inneren Netzhautschichten RNFL, GCL und IPL in den parazentralen makulären Sektoren nur bei den Patienten mit minimaler DR. Die mittlere Erkrankungsdauer dieser Kohorte lag bei 16 ± 8 Jahren. In der Kohorte der DM-Patienten ohne Anzeichen einer DR lag die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei 8 ± 7 Jahren. Hier wurden keine retinalen Schichtdickenunterschiede festgestellt. Es wurde konkludiert, dass das Vorhandensein einer DR der einzige erklärende signifikante Prädiktor für die retinale Dickenabnahme war (50). Drei Jahre zuvor hatten van Dijk et al. Typ-1 DM-Patienten ohne ($n = 32$) und mit minimaler ($n = 25$) DR mittels TD-OCT untersucht. Hier berichteten sie über eine signifikante Schichtdickenabnahme von GCL und IPL in den parazentralen und peripheren Sektoren der Makula nur bei den DM-Patienten mit minimaler DR. Die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten dieser Kohorte war weit fortgeschritten und lag bei 22 ± 9 Jahren. Die Kontrollgruppe bestand hier aus 5 gesunden Erwachsenen. Es wurden in jeder Kohorte nur das rechte Auge untersucht (76). Dieselbe Studiengruppe untersuchte ein Jahr später in einer Folgestudie größtenteils die gleiche Population an DM-Patienten, verwendete aber eine SD-OCT anstelle der TD-OCT. Hier wurde von einer Verdünnung der parazentralen makulären GCL und einer Verdünnung der peripheren makulären RNFL berichtet. Es wurde postuliert, dass es eine signifikante lineare

Korrelation zwischen der DM-Erkrankungsdauer und der Schichtdicke der GCL gab. Als wichtigste erklärende Variable wurde auch hier der DR-Status angeführt (79).

Im Jahr 2013 veröffentlichten Vujosevic und Midena Ergebnisse einer Studie, in der die retinalen Schichtdicken mittels SD-OCT von 74 DM-Patienten mit 50 gesunden Kontrollen verglichen wurden. Es wurde jeweils ein Auge untersucht. Unter den DM-Patienten hatten 30 keinen Nachweis einer DR und eine mittlere DM-Erkrankungsdauer von 5,9 Jahren. 44 Patienten hatten eine nicht-proliferative DR mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 18,6 Jahren. Es wurde eine Dickenabnahme von RNFL und GCL in mehreren makulären Regionen bei den DM-Patienten mit und ohne DR konstatiert, was laut der Autoren auf einen frühen neuronalen Verlust im Rahmen einer DR hindeute. Ferner wurde von einer Schichtdickenzunahme der INL berichtet, welche mit aktivierten Müllerzellen in Zusammenhang mit dem neuronalen Verlust begründet wurde (104). De Clerck et al. berichteten in einer 2015 erschienenen systematischen Übersichtsarbeit und gepoolten Datenanalyse zur Überprüfung von okulären neurodegenerativen Veränderungen bei erwachsenen Typ-1 und Typ-2 DM-Patienten mit und ohne Anzeichen einer DR, dass bei DM-Patienten mehrere retinale Schichten signifikant dünner seien im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. So wurde in der Kohorte der Typ-2 DM-Patienten von einer Abnahme der makulären RNFL, GCL, IPL, INL, OPL und der Fotorezeptorschicht berichtet im Vergleich zu Kontrollgruppe. Die mittlere DM-Erkrankungsdauer lag hier bei $10,4 \pm 6,2$ Jahren. Betrachtete man die Gruppe der Typ-1 DM-Patienten, welche eine mittlere Erkrankungsdauer von $13,7 \pm 7,7$ Jahren aufwiesen, wurde eine Abnahme von RNFL und Fotorezeptorschicht beobachtet. Wurden nun die retinalen Schichtdicken von DM-Patienten ohne Nachweis einer DR mit denen von gesunden Kontrollen verglichen, zeigte sich lediglich eine signifikante Reduktion der RNFL. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppen der Patienten ohne Anzeichen einer DR eine kürzere Erkrankungsdauer aufwiesen als die Gruppe der Patienten mit DR. Die Autoren diskutierten, dass retinale neurodegenerative Veränderungen eher messbar werden, wenn bereits eine DR vorliegt. Limitiert wird die Studie dadurch, dass in die Analyse unterschiedliche OCT-Geräte einbezogen und nicht voneinander unterschieden wurden, was zu einer eingeschränkten Validität der Ergebnisse führen kann (84).

Ebenfalls 2015 berichteten Chhablani et al. über eine mittels SD-OCT gemessene Verdünnung der inneren Netzhautschichten GCL und IPL bei 76 untersuchten Augen von Typ-2 DM-Patienten mit und ohne Anzeichen einer DR, welche gehäuft im makulopapillären Bündel beobachtet wurden. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag

insgesamt bei 10 ± 7 Jahren, bei dem Kollektiv ohne DR bei $7 \pm 7,4$ Jahren. Eine signifikante Abnahme der RNFL-Schichtdicke wurde hier nicht beobachtet (103).

Wie beschrieben, haben die meisten Studien zu diesem Thema Patienten mit einer längeren Krankheitsdauer und teilweise mit Anzeichen einer DR eingeschlossen. Es gibt nur wenige Studien, die DM-Patienten hinsichtlich der retinalen Schichtdicken untersuchten, die eine kürzere Erkrankungsdauer aufweisen. Darüber hinaus sind die meisten untersuchten Studienpopulationen kleiner als unsere, auch wurde in der Regel nur ein Auge untersucht. Chen et al. verglichen in einer 2016 veröffentlichten Studie die mittels SD-OCT untersuchten retinalen Schichtdicken von Typ-1 und Typ-2 DM-Patienten mit einer teils kürzeren Krankheitsdauer und ohne Anzeichen einer DR mit denen von gesunden Kontrollen. In der Kohorte der 34 Patienten mit Typ-2 DM wurden keine signifikanten Schichtdickenunterschiede im Vergleich zu den gesunden Kontrollen gefunden. Hier lag die mittlere Erkrankungsdauer bei $10,17 \pm 6,84$ Jahren. In der Kohorte der Typ-1 DM-Patienten wurden 26 Patienten mit einer kürzeren mittleren Erkrankungsdauer von $2,1 \pm 3,0$ Jahren eingeschlossen. Interessanterweise wurde hier eine Abnahme der gesamten Netzhautdicke, der GCL und IPL gefunden. Die Autoren folgerten, dass die Gesamtschichtdicke der Netzhaut und die Schichtdicke der GCL mit der DM-Erkrankungsdauer korrelieren: In den ersten Erkrankungsjahren nähme die makuläre Dicke durch einen neuronalen Gewebeerlust ab, aber mit Fortschreiten der Erkrankung nähmen die makulären Netzhautschichtdicken aufgrund einer zunehmenden vaskulären Leckage zu. Daher seien die fehlenden Netzhautschichtdickenunterschiede in der Kohorte der Typ-2 DM-Patienten nicht so zu werten, dass hier keine Veränderungen stattfanden. Vielmehr sei aufgrund der längeren Erkrankungsdauer von im Mittel $10,17 \pm 6,84$ Jahren die retinale Verdünnung bereits eingetreten, aber durch eine Verdickung von INL und ONL kompensiert worden. Die Autoren schließen mit der Hypothese, dass neurodegenerative Veränderungen wahrscheinlich vor vaskulären Veränderungen im Rahmen einer diabetischen Schädigung der Retina auftreten. Erwähnt werden muss, dass hier einige der statistischen Ergebnisse keinem Post-Hoc-Test unterzogen wurden, was zu einer Fehlinterpretation der Ergebnisse führen kann (74).

Oshitari et al. publizierten 2009 eine Studie, in der sie 45 Augen von Patienten mit Typ-2 DM ohne DR und einer ebenfalls relativ kurzen Erkrankungsdauer von $4,8 \pm 4,4$ Jahren mittels TD-OCT untersuchten. Sie berichteten von einer Verdünnung der Makula im Vergleich zu gesunden Kontrollen (102). In einer Studie von Bronson-Castain et al. (2012)

wurden 15 an Typ-2 DM erkrankte Jugendliche mit einer kurzen DM-Erkrankungsdauer von im Mittel $2,1 \pm 1,3$ Jahren ebenfalls mittels TD-OCT untersucht. Auch hier konnte eine zentrale retinale Schichtdickenabnahme festgestellt werden (77). Die Verwendung einer TD-OCT anstelle einer SD-OCT könnte allerdings die Validität der Messergebnisse dieser beiden Studien einschränken. Gleiches gilt für die relativ kleine Studienpopulation.

Schröder et al. berichteten 2019 von retinalen Untersuchungen bei Typ-1 und Typ-2 DM-Patienten mit einer kurzen Erkrankungsdauer von weniger als einem Jahr. Die Studienpopulation war deutlich größer im Vergleich zu den bisher vorliegenden Studien zu diesem Thema. Es wurden 178 Augen von 89 Patienten mit Typ-1 DM und 242 Augen von 121 Patienten mit Typ-2 DM untersucht und mit 76 Augen von 38 gesunden Kontrollen verglichen. Alle Probanden dieser Studie stammen aus der German Diabetes Study (GDS). Diese Population deckt sich somit möglicherweise partiell mit der Population in der vorliegenden Studie. Im Rahmen der Studie von Schröder et al. wurde bei jedem Patienten eine retinale Schichtdickenanalyse mittels SD-OCT im parazentralen zur Papille gerichteten nasalen Sektor der Makula durchgeführt. Mittels der SPECTRALIS® Segmentationssoftware wurden die Gesamtschichtdicke, RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, Fotorezeptorschicht und RPE automatisch an N2 (siehe Abb. 13) analysiert. Interessanterweise fanden die Autoren sowohl bei den Typ-1 DM-Patienten als auch bei den Typ-2 DM-Patienten keine signifikanten Schichtdickenunterschiede im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Schlussfolgernd wurde konstatiert, dass sich eine potentielle retinale Neurodegeneration im frühen Krankheitsverlauf des DM nicht auf messbare Veränderungen der retinalen Schichtdicke bezieht, aber davon auszugehen ist, dass bei Fortschreiten der Erkrankung eine Ausdünnung der Retina aufgrund progredienter neurodegenerativer Veränderungen sichtbar werde (20). Die Ergebnisse dieser Studie stimmen somit mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie dahingehend überein, dass keine signifikanten Schichtdickenunterschiede zwischen DM-Patienten und gesunden Kontrollen nachgewiesen wurden. Ein direkter Vergleich zwischen dem Studienkollektiv von Schröder et al. und unserem Kollektiv ist aufgrund von Unterschieden in den untersuchten Studienpopulationen und des Studiendesigns nicht möglich. Allerdings haben die Kollektive gemein, dass sie Teil der GDS sind und somit die Basisdiagnostik als auch die Ein- und Ausschlusskriterien ähnlich sind. Die Erkrankungsdauer der vorliegenden Stichprobe ist ebenfalls noch nicht weit fortgeschritten, dennoch ist sie länger als die der von Schröder et al. untersuchten Kohorte. Auch in unserer Studie wurden keine signifikanten Schichtdickenunterschiede

festgestellt. Unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienlage, scheint eine retinale Neurodegeneration strukturell möglicherweise erst nach einer längeren Erkrankungsdauer manifest zu werden.

Zusammenfassend zeigten sich in der vorliegenden Arbeit in Bezug auf die makuläre Schichtdickenanalyse keine statistisch messbaren Unterschiede zwischen den DM-Patienten und der Kontrollgruppe. Grund hierfür könnte das noch frühe Krankheitsstadium der DM-Patienten mit $4,3 \pm 1,8$ Jahren Erkrankungsdauer sein. Möglicherweise kann der Trend zu geringen Schichtdickenunterschieden im Bereich der inneren makulären Schichten als Hinweis auf eine beginnende Netzhautschichtdickenabnahme im Sinne einer beginnenden retinalen Neurodegeneration bei den DM-Patienten gewertet werden, welche aufgrund der noch nicht weit fortgeschrittenen Erkrankungsdauer unterhalb der statistischen Nachweisgrenze liegt.

4.1.2 Vergleich der Messmethoden an der Makula

In der vorliegenden Studie wurden die semi-automatischen Messungen an der dicksten Stelle parazentral nasal (siehe Abb. 15) durchgeführt. Dieser Messort wurde ausgewählt, da zum einen angenommen werden kann, dass die ersten Veränderungen an der nur wenige μm dünnen Netzhaut mutmaßlich am ehesten am insgesamt dicksten Bereich messbar werden und die von uns verwendete Messmethode aufgrund der Messgenauigkeit hier am ehesten greifen kann. Erwartungsgemäß lag bei jedem Probanden dieser Messpunkt im nasalen parazentralen Sektor N2. Die nasale Region wurde ausgewählt, da diese das makulopapilläre Bündel enthält.

Die Messwerte an der Makula im Sektor N2, welche automatisch und semi-automatisch erhoben wurden, zeigten für fast jede Schicht an beiden Augen eine signifikant hohe Übereinstimmung mit p-Werten $<0,001$. Einzige Ausnahme waren hier die Messwerte für die RNFL. Die RNFL wurde semi-automatisch insgesamt dicker gemessen. Für die RNFL am rechten Auge zeigten sich noch hohe Übereinstimmungen mit einem ICC von 0,543. Die semi-automatische RNFL-Dicke am linken Auge zeigte sich allerdings diskrepant zu den automatischen Messungen mit einem ICC von 0,133. Der Mittelwert der RNFL für das linke Auge betrug bei den semi-automatischen Messungen $26,54 \pm 9,59 \mu\text{m}$ und für die automatischen Messungen $20,58 \pm 2,05 \mu\text{m}$. Der Grund für diese schlechte Übereinstimmung wird sein, dass im Rahmen der semi-automatischen Messungen die RNFL

eines linken Auges mit 112 μm deutlich dicker gemessen wurde als im Rahmen der automatischen Vergleichsmessung mit 20 μm für das gleiche Auge. Bei einer anschließenden Überprüfung mit der aktuellen Heidelberg Eye Explorer® Software Version 1.10.2.0 betrug die semi-automatisch gemessene RNFL-Dicke dieses Auges an N2 24 μm . Darüber hinaus ließen sich keine anatomischen oder strukturellen Anomalien wie eine Gliose oder eine schlechte Aufnahmequalität feststellen. Daher muss konstatiert werden, dass es sich hierbei um eine Fehlmessung handelt und dies den geringen ICC der RNFL am linken Auge erklärt. Da bei den weiteren RNFL-Auswertungen keine signifikanten Schichtdickenunterschiede zwischen den automatischen und semi-automatischen Messungen resultierten, besteht hier trotz dieses einen semi-automatischen Messfehlers nicht die Gefahr, dass dieser eine Fehlinterpretation verursachen könnte. Insgesamt lässt sich schließen, dass die Messmethoden an der Makula, gemessen anhand des ICC für die konsistente Übereinstimmung, mit Ausnahme eines einzigen Ausreißers, gut übereinstimmen.

Das Gros der publizierten Studien zur retinalen Schichtdickenanalyse mittels OCT bei Patienten mit DM mit oder ohne DR hatte nur eine automatische Segmentation der retinalen Schichten durchgeführt (50,74,76,79,103). Dessen ungeachtet wurden bereits mehrere Studien veröffentlicht, die die automatischen und manuellen Segmentationsverfahren mittels OCT an der Retina überprüften und ebenfalls gute Übereinstimmungen konstatierten (105–107). Als manuelle Segmentation definieren die Autoren ein vergleichbares Vorgehen wie das in der vorliegenden Studie definierte semi-automatische Messverfahren (106,107). So untersuchten Seigo et al. 2012 die Reproduzierbarkeit und Übereinstimmung von retinalen Schichtdickenmessungen anhand von manuellen und automatischen Segmentierungsverfahren. Dazu wurden insgesamt 52 rechte Augen von 52 Patienten mit Multipler Sklerose und 30 rechte Augen von 30 gesunden Kontrollprobanden untersucht. Anhand von makulären B-Scans wurden acht verschiedene retinale Schichten (RNFL, GCL+IPL, INL, INL+OPL, ONL, Fotorezeptorinnensegmente, ONL bis Fotorezeptorinnensegmente, RPE+Bruch-Membran) segmentiert und ausgemessen. Es wurden zwei verschiedene SD-OCT-Geräte eingesetzt: zum einen die Heidelberg SPECTRALIS® SD-OCT mit der Softwareversion 5.2.4, zum anderen das Cirrus® HD-OCT Model 4000 mit der Softwareversion 5.0. Es erfolgten jeweils vollständig manuelle (SPECTRALIS® OCT), computergestützt manuelle (SPECTRALIS® SD-OCT und Cirrus® HD-OCT) sowie vollautomatische (Cirrus® HD-OCT) Segmentationen der

retinalen Schichten. Es zeigten sich hohe Übereinstimmungen der verschiedenen Messmethoden. So waren die Ergebnisse der beiden manuellen Segmentierungsverfahren vergleichbar mit denen der automatischen Segmentation. Die Autoren postulierten, dass verschiedene retinale Schichtdicken mit den unterschiedlichen Segmentierungstechniken als auch mit den unterschiedlichen OCT-Geräten gut reproduzierbar sind, sowohl auf Kohortenebene, als auch auf Individualebene (106). Golbaz et al. analysierten 2011 ebenfalls die Validität von manuellen und automatischen retinalen Segmentierungsverfahren mittels SD-OCT. Dazu wurden 20 Augen von 20 gesunden Erwachsenen mittels der Cirrus® HD-OCT untersucht. Ermittelt wurde jeweils die makuläre Gesamtschichtdicke, gemessen von der inneren Grenzmembran bis zum RPE, sowie das makuläre Gesamtvolumen. Auch bei dieser Untersuchung der Messmethoden zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen der manuellen und automatischen Segmentationstechnik. Golbaz et al konstatierten, dass die manuelle Messmethode ein adäquates Verfahren zur Kontrolle automatisierter Prozesse darstellt und klinisch relevante Strukturen besser identifizieren kann, wohingegen sie einen Vorteil bezüglich des deutlichen zeitlichen Vorsprungs dem automatischen Messverfahren zuschreiben (107).

Unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage zum Vergleich der unterschiedlichen Messmethoden zur Erfassung der retinalen Schichtdicken lässt sich schließen, dass in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, mit Ausnahme eines einzelnen Ausreißers, die semi-automatischen Messmethoden mit den automatischen sehr gut korrelieren.

4.1.3 Peripapilläre Messungen

Bei den peripapillären Schichtdickenmessungen zeigten sich ähnlich zu den Ergebnissen an der Makula keine signifikanten Veränderungen zwischen den DM-Patienten und den gesunden Kontrollprobanden. Darüber hinaus erschienen die noch nicht nach Bonferroni korrigierten Ergebnisse sehr heterogen. So zeigte sich hier keine mögliche Tendenz zur Verdünnung von GCL/IPL. Die einzige initiale, noch nicht nach Bonferroni korrigierte Veränderung für beide Augen fand sich für die RNFL am temporalen Papillenrand, d.h. im Bereich des makulopapillären Bündels. Hier schien die RNFL bei den DM-Patienten tendenziell dünner zu sein. Eine statistisch signifikante Verdünnung bestand aber auch hier nicht. Insgesamt kann abgeleitet werden, dass sich bei den peripapillären Messungen – anders als an der Makula – ein sehr uneinheitliches Bild zeigt.

Ähnliche Ergebnisse lieferte die von Vujosevic und Midena 2013 veröffentlichte klinische Studie zur Untersuchung der makulären und peripapillären Schichtdicken, gemessen mittels SD-OCT, welche bereits in Bezug auf die makulären Analysen im Kapitel 4.1.1 der vorliegenden Arbeit diskutiert wurde. Die Autoren berichteten zum einen von einer Reduktion der makulären RNFL bei der Kohorte der DM-Patienten mit und ohne DR, erklärt durch einen DM-bedingten Astrozyten- und Ganglienzellverlust. Zum anderen wurde konstatiert, dass die RNFL peripapillär bei den DM-Patienten im Vergleich zur Kontrollkohorte zwar dünner war, diese Tendenz aber keine statistische Signifikanz erreichte. Hier waren somit peripapillär im Gegensatz zur makulären Messung keine Schichtdickenunterschiede zwischen den Kohorten feststellbar. Erklärt wurde dies mit dem Umstand, dass um den Sehnervenkopf herum eine hohe Dichte an retinalen Nervenfasern herrscht, welche eine geringe Schichtdickenänderung klinisch schwieriger zu erkennen gibt (104).

Ebenfalls zeigte die Forschungsgruppe von Pierro et al. 2017 in einer klinischen Untersuchung zu frühen neurodegenerativen Veränderungen an Retina und Choroidea bei Patienten mit Typ-1 DM und Typ-2 DM mit und ohne DR, dass es zu keinen peripapillären Schichtdickenunterschieden zwischen DM-Patienten und gesunden Kontrollen kam, wohingegen die inneren makulären Schichten in der Kohorte der Erkrankten dünner waren. Dieses Ergebnis wurde mit der Annahme begründet, dass peripapilläre Veränderungen der Sehnervenfasern nur in fortgeschrittenen Stadien des DM detektierbar werden, wohingegen es an der Makula zu früheren messbaren Veränderungen komme. Eine weitere Erklärung dieser Beobachtung lieferten die Autoren nicht (108).

Interessante Ergebnisse zur peripapillären Schichtdickenuntersuchung lieferte eine 2017 veröffentlichte Studie von De Clerck et al., welche im Rahmen der sog. Maastricht Studie, einer großangelegten prospektiven Kohortenstudie zur Bestimmung von Einflussfaktoren von Typ-2 DM, seiner Komplikationen und Komorbiditäten, bei Patienten mit Prädiabetes und Typ-2 DM ohne DR die peripapilläre RNFL im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersuchte. Es wurden insgesamt 1172 Probanden untersucht: 186 Prädiabetiker, 287 Typ-2 DM-Patienten ohne DR und 699 gesunde Kontrollen. Interessanterweise wurde die jeweilige mittlere Erkrankungsdauer nicht erwähnt, was die Einordnung der Ergebnisse erschwert. Die Einteilung der untersuchten peripapillären Sektoren ist gleichzusetzen mit den gewählten Sektoren in der vorliegenden Studie, also temporal, temporal superior,

temporal inferior, nasal, nasal superior und nasal inferior. Die Forschungsgruppe berichtete, dass es bereits bei Patienten mit Prädiabetes zu einer Verdünnung der temporalen RNFL am Sehnervenkopf kam. In der Kohorte der DM-Patienten ohne DR bestätigte sich diese Beobachtung, die RNFL zeigte sich temporal verdünnt. Zusätzlich dehnte sich die Verdünnung der RNFL auf den temporal inferioren und temporalen superioren Papillenrand aus. Die Autoren schließen aus diesen Lokalisationen, dass die ersten neurodegenerativen Veränderungen bei DM am Sehnervenkopf in den Bereichen auftreten, die mit dem makulopapillären Bündel zusammenhängen (19). Eine Schädigung des makulopapillären Bündels wurde häufig bei neurologischen Erkrankungen wie bei Optikusneuritiden, Morbus Alzheimer und beim idiopathischen Parkinson-Syndrom beobachtet (22,109–111). Die Forschungsgruppe um De Clerck et al. postulierte daher, dass sich Ähnliches auch bei Patienten mit DM ereignen könnte: Eine retinale Neurodegeneration könnte früher am temporalen Papillenrand manifest werden, da dieser Anteil des makulopapillären Bündels empfindlicher auf frühe metabolische Veränderungen wie chronische Hyperglykämie und oxidativen Stress reagiere. Dies könnte die neuronale Apoptose sowie gliale Dysfunktion begünstigen, was schließlich in einem Verlust an Axonen der Ganglienzellen mündet (19,112,113). Diese Theorie könnte zusätzlich das Phänomen erklären, dass bei DM-Patienten häufiger anteriore ischämische Optikusneuropathien (AION) und Glaukome auftreten (19). Des Weiteren wird hier konstatiert, dass durch gliale Dysfunktion und neuronale Apoptose die Blut-Retina-Schranke geschädigt werde, was mikrovaskuläre Veränderungen begünstigt. Anhand der Beobachtungen in dieser Studie unterstützen die Autoren die Hypothese, dass im Rahmen des DM retinale neurodegenerative Veränderungen vor messbaren vaskulären Veränderungen auftreten (19,75). Ein weiterer Grund für die in dieser Studie nachweisbare temporale RNFL-Ausdünnung nicht nur bei den Patienten mit manifestem DM sondern bereits bei den Prädiabetikern könnte sein, dass hier im Rahmen der statistischen Analyse kein Post-Hoc Test wie die Bonferroni-Korrektur durchgeführt wurde (19). Daher liegt hier möglicherweise eine Alpha-Fehler-Kumulierung vor.

Eine Metaanalyse von Chen et al. (2015) zur Schichtdickenuntersuchung der peripapillären RNFL bei Patienten mit Typ-2 DM mit präklinischer DR kam zu dem Ergebnis, dass die RNFL um den Sehnervenkopf herum bei der Kohorte der DM-Patienten signifikant verringert war im Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte. In diese Metaanalyse wurden 13 Fallkontrollstudien mit insgesamt 668 Augen von 668 DM-Patienten eingeschlossen und mit 556 Augen von 556 gesunden Kontrollen verglichen. Es wurde hier nicht weiter erwähnt, in

welchen Sektoren die RNFL untersucht wurde, sodass davon auszugehen ist, dass es sich hier um gemittelte Werte der globalen peripapillären RNFL handelt. Diese Metaanalyse weist allerdings Limitationen auf. Zum einen wurden in die Analyse unterschiedliche Untersuchungsmethoden der Retina eingeschlossen. Erlaubt waren OCT-Messungen und Messungen mittels Scanning-Laser-Polarimetrie. Auch wenn in einigen Studien eine hohe Korrelation zwischen OCT und der Scanning-Laser-Polarimetrie in Bezug auf die Messungen der RNFL bestätigen (114,115), können aus den Ergebnissen keine direkten Vergleiche gezogen werden. Zum anderen unterschieden sich das Probandenalter und die Erkrankungsdauer in den eingeschlossenen Studien, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnte (116).

Unserem Kenntnisstand nach ist die vorliegende Arbeit eine der ersten Studien, die peripapillär nicht nur die RNFL und die Gesamtschichtdicke, sondern auch die weiteren retinalen Schichten semi-automatisch gemessen hat. Daher lassen sich zum aktuellen Zeitpunkt keine weiteren Vergleiche zwischen den gemessenen Schichtdicken von GCL/IPL, INL/OPL, ONL/FIS und FBBM der vorliegenden Untersuchung und anderen Studienergebnissen ziehen, da derzeit keine geeigneten Vergleichsstudien vorliegen. Möglicherweise ist die Studienlage zu den mittleren und äußeren peripapillären Schichten dünn, da die Papille insgesamt messfehleranfälliger zu sein scheint, und dies insbesondere in den frühen Stadien des DM, wenn noch keine oder nur wenige neurodegenerative Veränderungen vorliegen. Die Hypothese zur Messfehleranfälligkeit lässt sich möglicherweise durch den Umstand stützen, dass es bei den noch nicht nach Bonferroni korrigierten Ergebnissen ein sehr heterogenes Bild an unterschiedlichen Messwerten an den linken und rechten Augen gab. Zudem können an der Papille viele Faktoren wie zum Beispiel ein Glaukom oder ein schräger Sehnerveneintritt die Messergebnisse verzerren. In die vorliegende Untersuchung wurden DM-Patienten mit unauffälliger Funduskopie oder milden Veränderungen in der Funduskopie eingeschlossen, aber ohne Anzeichen einer manifesten DR. So wurden in beiden Kohorten jeweils zwei Augen mit einem milden schrägen Sehnerveneintritt eingeschlossen. Ferner wurden in der Kohorte der DM-Patienten fünf Augen mit milden großflächigen Papillenexkavationen eingeschlossen. In der Kohorte der gesunden Kontrollen waren es zwei Augen. Diese Umstände könnten unsere Ergebnisse verzerrt haben.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten peripapillären Schichtdickenunterschiede zwischen den DM-Patienten und den gesunden Kontrollen gibt, ähnlich zu den Ergebnissen der bereits am Anfang dieses Kapitels erwähnten Studien (104,108). Doch bei Analyse der noch nicht nach Bonferroni korrigierten Werte zeigt sich, dass die RNFL an beiden Augen jeweils im temporalen Sektor bei den DM-Patienten möglicherweise eine tendenzielle Verdünnung im Vergleich zu den gesunden Kontrollen aufweist. Dieser mögliche Trend der Ausdünnung der peripapillären temporalen RNFL als Teil des makulopapillären Bündels könnte eventuell mit den bereits erwähnten Studienergebnissen der Maastricht Studie bestärkt werden (19). Eventuell lässt sich durch die kurze Erkrankungsdauer des vorliegenden Kollektivs erklären, dass die peripapillären neurodegenerativen Veränderungen an der Retina noch nicht weit genug fortgeschritten sind, um mittels SD-OCT statistisch signifikant messbar zu werden. Weitere Gründe können die bereits erwähnte Messfehleranfälligkeit sowie Verzerrungsfaktoren an der Papille sein.

4.1.4 Korrelation der makulären und peripapillären Messwerte

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei den DM-Patienten statistisch signifikante positive Korrelationen zwischen den semi-automatischen Messungen an der Makula im Sektor N2 und den semi-automatischen Messungen am temporalen Papillenrand (Sektor T). Besonders auffällig war, dass sich eindruckliche signifikante positive Zusammenhänge zwischen der makulären Gesamtschichtdicke sowie der GCL/IPL und den innersten peripapillären Schichten (RNFL und GCL/IPL) zeigten. Hervorzuheben ist hier insbesondere die ausgeprägte Korrelation der GCL/IPL an der Makula mit der RNFL am Papillenrand. In Bezug auf die äußeren Netzhautschichten lässt sich festhalten, dass hier partiell ebenfalls positive signifikante Zusammenhänge bestehen, das Bild aber deutlich heterogener ist.

Es gibt nur wenige Forschungsgruppen, die bei DM-Patienten gleichzeitig peripapilläre und makuläre Schichtdickenanalysen durchgeführt haben. So zeigten de Clerck et al. in der bereits in Kapitel 4.1.3 beschriebenen Maastricht Studie, dass es bei den von ihnen untersuchten Patienten mit Prädiabetes und Typ-2 DM ohne DR zu einer Ausdünnung aller makulären Schichten kam sowie eine Ausdünnung der peripapillären temporalen RNFL beobachtet wurde (19,21). Sie postulierten, dass diese Beobachtungen primär Ausdruck einer Abnahme der Anzahl an Ganglienzellen sei und diese somit in der Folge auch eine

Abnahme der Anzahl retinaler Nervenfasern widerspiegeln. Darüber hinaus schlussfolgerten sie, dass die makuläre Ausdünnung und als sekundäres Phänomen die Ausdünnung der peripapillären RNFL als Folge einer neuronalen Apoptose durch metabolischen Stress einzuordnen ist (21). Hervorzuheben ist allerdings, dass im Rahmen der Maastricht Studie von de Clerck et al. zwar postuliert wurde, dass die oben genannten Ergebnisse aus derselben Population stammten. Allerdings wurden die Ergebnisse zu den makulären Veränderungen zu einem anderen Zeitpunkt (2018) veröffentlicht (21) als die Ergebnisse zu den peripapillären Veränderungen (2017) (19). Des Weiteren unterscheiden sich die beiden Arbeiten in der Anzahl der eingeschlossenen Probanden. Ferner werden in der Studie zu den peripapillären Messungen keine Angaben zu der Erkrankungsdauer der DM-Patienten gemacht (19).

Rebolleda et al. untersuchten 2015 in einer klinischen Studie 29 erkrankte Augen von Patienten mit einer unilateralen nicht-arteriitisch bedingten anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAAION) und verglichen die Ergebnisse mit den nicht-erkrankten Augen der Patienten. Sie führten an jedem Auge Messungen mittels zwei verschiedenen SD-OCT-Geräten durch (Cirrus® HD-OCT und SPECTRALIS® SD-OCT). Die Ergebnisse zeigten in den Messungen beider OCT-Geräte eine signifikante Ausdünnung der NAAION-Augen in der peripapillären temporalen RNFL sowie der nasalen makulären GCL und IPL im Vergleich zu den gesunden Augen. Eine Korrelation dieser Ergebnisse wurde nicht durchgeführt. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die mittlere Dicke des makulopapillären Bündels in den erkrankten Augen signifikant reduziert war. Ferner konstatierte die Forschungsgruppe, dass im Rahmen der NAAION eine Schädigung am Sehnervenkopf auftritt, was in einem Verlust an peripapillären retinalen Nervenfasern mündet und dies in der Folge zu einem Verlust ihrer Zellkörper in der Makula führt, was die Ausdünnung der inneren makulären Schichten erklären könnte (117). Zwar wurden in dieser Studie NAAION-erkrankte Augen untersucht und keine an DM erkrankten Augen. Doch wird, wie bereits zuvor erwähnt, wiederholt beobachtet, dass es auch bei DM zu einer Schädigung des makulopapillären Bündels und neurodegenerativen Veränderungen kommt (19,103). Daher können möglicherweise die Erfahrungen und Kenntnisse, die bereits bei Erkrankungen wie der AION etabliert sind, zu einem besseren Verständnis der pathologischen Mechanismen im Rahmen der retinalen neurodegenerativen Veränderungen bei DM führen.

Unserem Kenntnisstand nach ist dies eine der ersten Studien, die makuläre und peripapilläre Schichtdicken miteinander korreliert hat. Literaturberichte zu diesem Aspekt sind rar und betreffen in der Regel höchstens die Messung der jeweils inneren Netzhautschichten. Abschließend können wir konstatieren, dass in der vorliegenden Arbeit statistisch signifikante positive Zusammenhänge insbesondere zwischen der makulären GCL und IPL und der peripapillären RNFL bestehen, was eine mögliche Beteiligung des makulopapillären Bündels als vulnerablen Akteur im Rahmen der frühen neuropathischen und metabolischen Prozesse bei der Pathogenese der DR unterstreicht.

4.1.5 Visus und Kontrastsehen

Hinsichtlich des Visus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den DM-Patienten und der Kontrollgruppe. Im frühen Krankheitsstadium des untersuchten Patientenkollektivs können anhand einer Visusprüfung somit noch keine funktionellen Defizite festgestellt werden. Trotz der kurzen Erkrankungsdauer war die Kontrastempfindlichkeit bei den Patienten mit DM im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert. Diese Ergebnisse stimmen gut mit bereits mehrfach publizierten Ergebnissen überein, die zeigen, dass die Kontrastempfindlichkeit bei DM-Patienten schon in frühen Erkrankungsstadien abnimmt (61,63–66,99,118).

So zeigten bereits 1982 Ghafour et al. in einer klinischen Studie, die den klinischen Nutzen des früher zur Kontrastsehschärfenmessung verwendeten Arden Grating Tests bei DM-Patienten mit und ohne Anzeichen einer DR untersuchen sollte, dass nicht nur DM-Patienten mit einer manifesten DR normabweichende Ergebnisse bezüglich der Kontrastempfindlichkeit aufwiesen. Auch DM-Patienten ohne DR zeigten hier normabweichende Werte bei höheren Ortsfrequenzen. Dies wurde dahingehend interpretiert, dass funktionale Defizite, wie eine beginnend verminderte Kontrastempfindlichkeit, einer klinisch manifesten DR vorausgehen könnte (61). Bestätigt wurde diese Hypothese unter anderem von Ismail und Whitaker 1998. Sie postulierten, dass das Kontrastsehen bei DM-Patienten ohne Anzeichen für eine DR signifikant schlechter ist im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Das Kontrastsehen wurde hier mithilfe der Pelli-Robson Karten gemessen. Zusätzlich wurden die Sehschärfe und das Farbsehen bestimmt. Hier zeigten sich signifikante Defizite im Kontrastsehen bereits bei Patienten ohne Anzeichen einer DR, wohingegen signifikante Unterschiede bezüglich der Sehschärfe und des Farbsehens erst bei manifester DR nachweisbar waren (63). Ebenso fanden Katz et al. 2010, dass die mesopische

foveale Kontrastsensitivität vermindert war bei DM-Patienten mit unauffälliger Funduskopie und unauffälliger OCT-Untersuchung, also ohne Anzeichen einer DR. Die Sehschärfe war bei diesen Patienten ebenfalls unbeeinträchtigt im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (99).

Aktuelle Daten zu dieser Thematik lieferten Pramanik et al. in ihrer 2020 veröffentlichten Studie, bei der Typ-2 DM-Patienten ohne ($n = 30$) und mit nicht-proliferativer ($n = 43$) DR hinsichtlich Visus, Kontrastsehen und der foveolaren Gesamtschichtdicke im Vergleich zu 35 gesunden Kontrollen untersucht wurden. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei $10,5 \pm 1,04$ Jahren in der Kohorte der Patienten ohne DR und bei $11,33 \pm 0,74$ Jahren in der Kohorte der Patienten mit DR. Insgesamt zeigte sich eine signifikant reduzierte Kontrastsensitivität sowohl bei Patienten ohne als auch mit DR, wobei die Einschränkungen bei der DR-Kohorte signifikant ausgeprägter waren im Vergleich zu den Patienten ohne DR, was auf eine Korrelation der verminderten Kontrastsensitivität mit dem Schweregrad der DR hindeuten könnte. Unterschiede bezüglich der Sehschärfe fanden sich hier nicht. Hinsichtlich der foveolaren Gesamtschichtdicke, gemessen mittels SD-OCT, konnten keine Unterschiede zwischen DM-Patienten und gesunden Kontrollen gefunden werden (66). Möglicherweise kann die SD-OCT an der nur wenige μm dünnen Foveola erst bei fortgeschrittener Neurodegeneration Schichtdickenunterschiede detektieren, sodass hier Messungen an dickeren Bereichen, wie den parafoveolaren Sektoren sinnvoller erscheinen. Interessante Ergebnisse lieferten zudem die von Joltikov et al. 2017 veröffentlichten Daten einer Studie, in der sie die Kontrastsensitivität bei DM-Patienten mittels der sog. *Quick-Contrast-Sensitivity-Function*, einer neueren computergestützten Methode zur Ermittlung des Kontrastsehens über einen breiteren Kontrastbereich untersuchten. Zusätzlich wurden Sehschärfemessungen und makuläre Schichtdickenmessungen mittels SD-OCT bei allen Probanden durchgeführt. Eingeschlossen wurden 57 DM-Patienten, davon 23 ohne DR, 19 mit milder nicht-proliferativer DR und 15 mit mittelschwerer DR sowie 18 gesunde Kontrollen. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei den Patienten ohne DR bei $9,35 \pm 8,67$ Jahren und war damit deutlich kürzer als bei den Patienten mit DR ($20,8 \pm 12,5$ Jahre bei Patienten mit milder DR, $17,5 \pm 11,4$ Jahre bei Patienten mit mittelschwerer DR). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die DM-Patienten ohne DR ein signifikant vermindertes Kontrastsehen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen aufwiesen. Auch war die Kontrastempfindlichkeit der Patienten mit moderater DR signifikant reduziert im Vergleich zur Kohorte mit milder DR. Visusunterschiede zwischen den Kohorten konnten auch in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Schichtdickenanalyse

zeigte sich eine signifikante Ausdünnung der makulären GCL und IPL insbesondere im nasalen parazentralen Sektor (N2) bei den Patienten mit moderater DR. Eine Korrelation der Schichtdicken mit der Kontrastsensitivität ergab, dass DR-Patienten mit der stärksten Ausdünnung der GCL und IPL eine ausgeprägte funktionelle Beeinträchtigung im Sinne einer deutlich verminderten Kontrastsensitivität aufwiesen. Die Autoren schlussfolgerten, dass DM die inneren retinalen Schichten beeinträchtigt, was sich funktionell durch vermindertes Kontrastsehen darstellen kann. Darüber hinaus konstatierten sie, dass die funktionellen Pathologien im Rahmen der diabetischen retinalen Neuropathie vor signifikanten strukturellen Veränderungen, im Sinne einer Ausdünnung der inneren retinalen Schichten, auftreten (65).

Es ist hervorzuheben, dass das verminderte Kontrastsehen der DM-Patienten in der vorliegenden Studie laut Literatur gut zu tendenziell verdünnten inneren retinalen Schichten passen kann, da die dünneren inneren Retinaschichten das morphologische Korrelat zum verminderten Kontrastsehen zu sein scheinen (65,67,119). So zeigten neben Joltikov et al. (65) Chien et al. 2017 in ihrer Studie, in der sie Glaukomapatienten und altersangepasste, junge gesunde Probanden hinsichtlich des Kontrastsehens und der makulären retinalen Schichtdicken untersuchten, dass eine Abnahme der makulären IPL- und GCL-Schichtdicken signifikant mit der Abnahme des Kontrastsehens korrelierte. Auch konstatierten sie, dass die Information des Kontrastsehens durch retinale Ganglienzellen verschlüsselt werde (67).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen somit die mehrfach postulierte Hypothese, dass die Bestimmung des Kontrastsehens bei DM eine sinnvolle Untersuchungsmethode zur Detektion eines frühen neuronalen Schadens an der Netzhaut sein kann (65,66,120,121).

4.1.6 Korrelation der makulären Messwerte mit vorhandenen kornealen Messwerten

In der vorliegenden Untersuchung konnte bestätigt werden, dass die vier wesentlichen Parameter des kornealen Nervenfasernetzes (Nervenfasernetzlänge, Nervenfasernetzdichte, Nervenfasernetzverzweigungspunkte und Verbindungspunkte der Nervenfasern) bei den DM-Patienten signifikant reduziert waren im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Allerdings ließen sich keine Zusammenhänge zwischen makulären Schichtdicken und den mittels CCM nachweisbaren Veränderungen am kornealen Nervenfasernetz nachweisen. Grund für die

fehlende Korrelation könnte sein, dass es keine signifikanten makulären Schichtdickenunterschiede zwischen den DM-Patienten und den gesunden Kontrollen gibt, wohingegen die kornealen Veränderungen im untersuchten Kollektiv trotz der erst kurzen Krankheitsdauer von $4,3 \pm 1,8$ Jahren bereits signifikant manifest waren. Dies führt zu der Annahme, dass bei DM-Patienten ohne manifester DR und kurzer Erkrankungsdauer korneale und retinale neurodegenerative Veränderungen möglicherweise unabhängig voneinander auftreten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen 2019 Hafner et al. Sie untersuchten 118 Augen von 61 Patienten mit Typ-2 DM ohne funduskopische Anzeichen einer DR. Die mittlere Krankheitsdauer lag hier bei 11 ± 10 Jahren. Alle Patienten erhielten eine parazentrale und periphere gemittelte Schichtdickenmessung der makulären RNFL, GCL und IPL sowie der Gesamtschichtdicke mittels der Heidelberg SPECTRALIS® SD-OCT. Zusätzlich erhielten alle Patienten eine korneale Untersuchung mittels CCM, erfasst mit dem Rostock Cornea Module des Heidelberg Engineering™ HRT III Retina Tomograph. Untersucht wurden folgende korneale Werte: Nervenfaserverzweigungspunkte, Nervenfaserdichte und Nervenfaserlänge. Eine Kontrollkohorte bestand nicht, sodass hier keine Vergleiche zu gesunden Kontrollen gezogen werden konnten. Auch in der Studie von Hafner et al. korrelierte keine Variable der kornealen Nervenfasern statistisch signifikant mit der Dicke einer der Netzhautschichten. Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass korneale und retinale Neurodegeneration unabhängige Veränderungen im Frühstadium des Typ-2 DM sind (122).

Zu teils konträren Ergebnissen kamen Götze et al. in einer 2018 veröffentlichten Studie zu jugendlichen Patienten mit Typ-1 DM ohne DR, in der sie Analysen zum subbasalen kornealen Nervenfaserverplexus und retinalen Schichtdicken durchführten. Eingeschlossen wurden 28 jugendliche Patienten mit einem mittleren Alter von $14,2 \pm 2,51$ Jahren und einer mittleren DM-Erkrankungsdauer von $5,39 \pm 4,16$ Jahren. Die altersangepasste Kontrollgruppe bestand aus 46 gesunden Adoleszenten mit Alter von $14,8 \pm 1,89$ Jahren. Es wurde jeweils ein Auge untersucht. Alle Probanden erhielten eine Untersuchung des kornealen Nervenfaserverplexus mittels CCM (Rostock Cornea Module des HRT II Retina Tomograph, Heidelberg Engineering™). Ähnlich zu den Ergebnissen von Ziegler et al. (83) war die Nervenfaserverplexuslänge in der von Götze et al. untersuchten Kohorte der DM-Patienten signifikant verkürzt im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Allerdings fanden sich hier keine Unterschiede zwischen DM-Patienten und Kontrollen in Bezug auf die

Nervenfaserdichte, Nervenfaserverzweigungspunkte und Verbindungspunkte der Nervenfasern. Eine Subpopulation der Kohorte (26 DM-Patienten und 30 gesunde Kontrollen) erhielt zusätzlich eine retinale Schichtdickenmessung mittels der Heidelberg SPECTRALIS® SD-OCT. Hier zeigte sich eine signifikante Schichtdickenabnahme der RNFL, GCL und Gesamtnetzhautdicke gemittelt im perizentralen makulären Sektor bei den DM-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen. Anschließend wurden die kornealen und retinalen Daten anhand des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten miteinander korreliert. Dabei ließen sich bei den DM-Patienten signifikante positive Zusammenhänge zum einen zwischen der RNFL-Schichtdicke im peripheren Sektor und der Nervenfaserdichte, zum anderen auch zwischen der INL-Schichtdicke im parazentralen Sektor und der Verbindungspunkte der kornealen Nervenfasern nachweisen. Aufgrund der Korrelation dieser neurodegenerativen Veränderungen an Kornea und Retina bei gleichzeitigem Fehlen von klinischen Anzeichen einer DR, peripherer Neuropathie sowie fehlender Assoziation zur Krankheitsdauer und glykämischen Kontrolle, konstatierten die Autoren eine hohe Vulnerabilität von Retina und Kornea in Bezug auf DM-bedingte metabolische Schwankungen (123).

Insgesamt ist die Studienlage zu Vergleichen von retinaler und kornealer Neurodegeneration im Rahmen eines DM rar. Unserem aktuellen Kenntnisstand nach scheinen sich die neurodegenerativen diabetischen Pathologien an Netzhaut und Hornhaut unabhängig voneinander zu manifestieren.

4.2 Methodenkritik

In der vorliegenden Studie wurden detaillierte Untersuchungen zu makulären und peripapillären Netzhautschichtdicken sowie Korrelationen zu kornealen Parametern durchgeführt. Alleine im Rahmen der automatischen Makulamessungen wurde jeder Proband an 72 Messpunkten untersucht. Diese hohe Anzahl an Messpunkten, bzw. die dadurch hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests birgt die Gefahr einer erhöhten Alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeit durch multiples Testen in unserer Stichprobe. Um dieser Alpha-Fehler-Inflation entgegen zu wirken, wurde die sehr konservative Korrektur nach Bonferroni durchgeführt. Hierbei wird ein insgesamt strengeres Signifikanzniveau festgelegt (124).

Zur Erhebung der semi-automatischen als auch teilweise der automatischen Daten mithilfe der Heidelberg Eye Explorer® Software wurden stellenweise manuelle Korrekturen, bzw. manuelle Messungen durchgeführt: einerseits zur Zentrierung der Messfelder und zur Korrektur von groben Ausreißern im Rahmen der automatischen Schichtdickenmessung an der Makula, andererseits zur Festlegung der hyper- und hyporeflektiven Schichten im Rahmen der semi-automatischen Messungen. Die individuelle Zentrierung der Messfelder im Rahmen der automatischen Messungen an der Makula hatte den Vorteil, dass die individuellen makulären Morphologien berücksichtigt werden konnten. Diese manuellen Arbeiten wurden durch eine einzelne, geschulte Untersucherin einmalig durchgeführt. Das bedeutet, dass hier aufgrund fehlender Überprüfung der Intra- und Interobserver-Variabilität ein systematischer Methodenfehler vorliegen könnte: vorrangig im Bereich der semi-automatischen Messungen, in geringerem Umfang auch im Bereich der automatischen Messungen. Dennoch ist von einer hohen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse auszugehen. So wurde bereits in vielen Studien eine geringe Variabilität zwischen einzelnen Untersuchungen und Untersuchern als auch eine hohe Reproduzierbarkeit der retinalen OCT-Schichtdickenmessungen konstatiert (125–131). Zu diesem Thema untersuchten Serbecic et al. die Intraobserver-Reproduzierbarkeit der Schichtdickenmessung der peripapillären RNFL an 62 Augen von 31 gesunden Patienten mittels der Heidelberg SPECTRALIS® SD-OCT und der Heidelberg Eye Explorer® Software Version 1.6.1.0. Sie stellten dabei eine hohe intra- und auch interindividuelle Reproduzierbarkeit fest. Insbesondere konnten aufgrund des in der SPECTRALIS® SD-OCT enthaltenen Eye-Tracking-Modus Fixationsprobleme überwunden werden und damit Schichtdickenmessungen genau und wiederholt durchgeführt werden (125). Auch Cremasco et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie führten Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der RNFL-Schichtdickenmessungen mittels SD-OCT bei 34 Glaukompatienten und 32 gesunden Kontrollen durch. Es wurde eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit der RNFL-Messungen mit nur geringen Abweichungen innerhalb einer Sitzung, zwischen einzelnen Sitzungen und zwischen den Untersuchern konstatiert (127). Insgesamt erscheint das vorliegende Studiendesign mit Durchführung der OCT-Messungen durch eine Untersucherin aufgrund der bekannt hohen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sinnvoll. Auch in Bezug auf die manuellen Korrekturen von groben Ausreißern im Rahmen der automatischen retinalen Segmentierung erscheint die Studienlage klar. So wurde bereits mehrfach postuliert, dass gerade bei Augen mit keinen oder nur wenigen strukturellen

retinalen Veränderungen die rein automatischen Messungen mit den manuell korrigierten automatischen Messungen gut übereinstimmen (132,133). Je größer die strukturellen Veränderungen an der Retina waren, desto häufiger wurden Segmentierungsfehler im Rahmen der automatischen Messungen detektiert (134–136). Dazu verglichen de Azevedo et al. 2020 in einer retrospektiven Querschnittsstudie die rein automatische sowie die manuell-korrigierte automatische Segmentierung der makulären Gesamtschichtdicke mittels der Heidelberg SPECTRALIS® OCT und der Heidelberg Eye Explorer® Software Version 1.9.10.0. Zu erwähnen ist, dass die Autoren die manuell-korrigierte automatische Messung als manuelle Messung bezeichneten und sie dahingehend definierten, dass die von der fortschrittlichen Software automatische Segmentierung von zwei unterschiedlichen Untersuchern bei Segmentationsfehlern manuell korrigiert wurde und bei Unstimmigkeiten von beiden gemeinsam neu analysiert wurde. Diese Definition der manuellen Messung entspricht daher im Wesentlichen der automatischen Messung in der vorliegenden Arbeit. In der Studie von de Azevedo et al. wurden 306 Augen von 254 Patienten untersucht, wobei Patienten ohne makuläre Veränderungen, mit zystoidem Makulaödem sowie mit choroidaler Neovaskularisation eingeschlossen und verglichen wurden. Die Analysen zeigten hohe Übereinstimmungen der automatischen und manuellen Messmethoden bei den Patienten ohne makuläre Veränderungen mit Segmentierungsfehlern bei nur 5,3% (5 von 95 Patienten) im Rahmen der automatischen Messungen, wovon nur bei einer Messung der automatische Segmentierungsfehler als klinisch relevant gewertet wurde. Interessanterweise zeigte sich auch bei den Patienten mit zystoidem Makulaödem eine noch gute Abgrenzung der Makuladicke bei den automatischen Messungen. Zwar lag die Rate der Segmentierungsfehler hier bei 16,4% (23 von 140 Patienten), dennoch war das Ausmaß dieser Abweichungen gering, da nur 1,4% (2 von 140 Patienten) einen klinisch relevanten Segmentierungsunterschied von über 10% aufwiesen. In der Gruppe der Patienten mit choroidaler Neovaskularisation fielen allerdings bei 66,2% (47 von 71 Patienten) der automatisierten Messungen Segmentierungsfehler auf, davon waren insgesamt 28,17% (20 von 71 Patienten) klinisch relevant. Abschließend konstatierten die Autoren, dass Segmentierungsfehler bei Betrachtung der normalen Makula wahrscheinlich irrelevant seien (132). Auch Hwang et al. zeigten, dass bei Augen mit keinen oder wenigen strukturellen retinalen Verzerrungen der Algorithmus zur automatisierten Schichtdickenanalyse mittels SD-OCT eine hohe Messgenauigkeit und wenig Segmentierungsfehler aufweist (133). Da in der vorliegenden Untersuchung nur Patienten mit unauffälliger Funduskopie und maximal leichten Normabweichungen eingeschlossen wurden, lässt sich schließen, dass die manuelle

Korrektur von groben Ausreißern der automatischen Segmentierungen höchstwahrscheinlich nicht notwendig war, da ohne als auch mit manueller Korrektur eine hohe Messgenauigkeit der automatischen Segmentation zu erwarten wäre. Die Durchführung einer manuellen Korrektur erscheint sinnvoller bei einem Kollektiv mit fortgeschrittenen strukturellen retinalen Veränderungen, insbesondere bei choroidaler Neovaskularisation.

In dieser Studie wurde durch das Ausschlusskriterium eines HbA1c >9% bereits ein gewisser, wenn auch nicht strenger, Grad an glykämischer Kontrolle der eingeschlossenen Patienten konstatiert. Dennoch wurden weder internistische Parameter noch Lifestylefaktoren wie Body-Mass-Index (BMI), Raucherstatus oder weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren analysiert. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden DM-bezogene Therapien, wie eine rein diätetische Einstellung des Blutzuckers oder notwendige medikamentöse Therapien. Diese Faktoren können neben der DM-Erkrankungsdauer ebenfalls Einfluss auf die retinalen neurodegenerativen Veränderungen haben (123,137). So zeigten van der Heide et al. 2022 in einer Subanalyse der bereits in den Kapiteln 4.1.3 und 4.1.4 erwähnten Maastricht Studie, dass ein schlechterer Glukosestoffwechselstatus, höhere Blutglukosewerte und eine höhere Rate an täglichen Blutglukoseschwankungen mit einer signifikant dünneren peripapillären RNFL assoziiert waren. Sie schlussfolgerten einerseits, dass diese Assoziation den zunehmenden Verlust an retinalen Ganglienzellen aufgrund einer Hyperglykämie-induzierten Neurotoxizität widerspiegeln und andererseits, dass eine rechtzeitige antidiabetische Therapie zur konstanten Einstellung des Blutzuckers und ein frühzeitig begonnenes Monitoring der täglichen Blutglukosewerte zu einer Verhinderung einer RNFL-Ausdünnung beitragen könnte (138).

Insgesamt sind die Zusammenhänge zwischen retinaler diabetischer Neurodegeneration und internistischen Begleitfaktoren noch nicht zufriedenstellend geklärt. Daher erscheint es für zukünftige Studien sinnvoll, weitere internistische Parameter in ähnliche Studien zu integrieren und der Frage nachzugehen, inwieweit diese Faktoren Einfluss auf die retinale Neurodegeneration haben.

4.3 Ausblick und klinische Bedeutung

In den letzten Jahren hat die Erforschung der retinalen Neurodegeneration im Rahmen der DR immer mehr an Bedeutung gewonnen. Die aktuelle Studienlage postuliert, dass die neurodegenerativen Veränderungen an der Retina bereits in frühen Krankheitsstadien des DM auftreten und sich sogar vor Auftreten der diabetischen retinalen Vaskulopathie zu manifestieren scheinen (51–54,74,78). Diese Hypothese zum neuen Verständnis der Pathogenese der DR konnte durch den Einsatz der SD-OCT bestärkt werden.

In der vorliegenden Studie konnten keine retinalen Schichtdickenunterschiede zwischen den kürzlich an Typ-2 DM erkrankten Patienten und den gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen werden. Dennoch zeichnete sich bei Betrachtung der Daten eine mögliche Tendenz zur Abnahme sowohl der inneren makulären Schichten als auch der RNFL am temporalen Papillenrand bei den DM-Patienten ab. Dies könnte dem morphologischen Korrelat der bereits signifikant verminderten Kontrasterkennung bei den DM-Patienten entsprechen (22,65,67,119).

Die fehlende Korrelation zwischen retinalen Schichtdicken- und Hornhautveränderungen in der vorliegenden Untersuchung lassen keinen Mehrwert erkennen, die beiden okulären Strukturen in der Frühphase des DM gemeinsam zu analysieren.

Eine hohe Reproduzierbarkeit der mittels OCT gemessenen Werte wurde bereits in mehrfachen Studien nachgewiesen (125–131). Passend dazu erreichen die von uns durchgeführten automatischen und semi-automatischen Messungen an der Makula, bis auf einen einzelnen Ausreißer, eine hohe Übereinstimmung. Trotz dieser hohen Übereinstimmung der beiden Messmethoden, weist die semi-automatische Messung mehrere Nachteile auf. Zum einen erlaubt sie Messungen nur an zweidimensionalen Schnittbildern. Zum anderen ist der Zeitaufwand dieser Methode unverhältnismäßig größer. Zusätzlich können hierbei im Gegensatz zu den automatischen Messungen die einzelnen retinalen Schichten weniger detailliert aufgeschlüsselt und unterschieden werden. Auch weisen die automatischen Messungen den Vorteil auf, dass flächige, über ganze Sektoren gemittelte Schichtdickenbestimmungen durchgeführt werden können. Aufgrund der hohen Reproduzierbarkeit wird eine manuelle, bzw. semi-automatische Kontrolle der Messwerte überflüssig. Gerade durch den zeitlichen Vorteil und durch die detailliertere Segmentierung

der retinalen Schichten im Rahmen der automatischen Messungen lässt sich konstatieren, dass für zukünftige Studien und insbesondere im klinischen Alltag die automatische Variante zu favorisieren ist, wodurch die semi-automatischen Messungen, wie sie in der vorliegenden Studie durchgeführt wurden, obsolet sein werden. Insgesamt hat sich die SD-OCT zur Früherkennung der DR bisher als geeignetes, schnelles, non-invasives und präzises Untersuchungsmedium erwiesen, was jedoch in zukünftigen Studien noch weiter bestätigt werden sollte.

Zwar ist dies eine der ersten Studien, die an einem größeren Kollektiv an kürzlich erkrankten DM-Patienten retinale Schichtdickenunterschiede mittels SD-OCT untersucht hat, gleichwohl wäre die Durchführung von longitudinalen Studien mit Einschluss einer noch größeren Studienpopulation von DM-Patienten mit bei Studieneinschluss noch kürzerer Erkrankungsdauer sinnvoll, um den zeitlichen Verlauf der retinalen Veränderungen im Verhältnis zum Fortschreiten der Erkrankung zu untersuchen. Darüber hinaus sollten zusätzlich zu den morphologischen Veränderungen, Faktoren zur glykämischen Kontrolle wie Therapieschema und HbA1c miterfasst und analysiert werden. Dadurch ließen sich die morphologischen Veränderungen im klinischen Kontext besser interpretieren, was in der Folge zu einem besseren Verständnis der DR einerseits und zu einer verbesserten Früherkennung und dadurch Verhinderung von Spätfolgen im Rahmen einer DR andererseits führen könnte.

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Schematischer Querschnitt durch das Auge**.....2
- Abb. 2: OCT- Darstellung der Retina in Kombination der einzelnen retinalen Zellen.**
Links: Darstellung der elf retinalen Schichten, von außen nach innen: Bruch-Membran, RPE: retinales Pigmentepithel (engl. retinal pigment epithelium), PHOTO: Fotorezeptorschicht (Stäbchen und Zapfen), äußere Grenzmembran, ONL: äußere Körnerschicht (engl. outer nuclear layer), OPL: äußere plexiforme Schicht (engl. outer plexiform layer), INL: innere Körnerschicht (engl. inner nuclear layer), IPL: innere plexiforme Schicht (engl. inner plexiform layer), GCL: Ganglienzellschicht (engl. ganglion cell layer), RNFL: retinale Nervenfaserschicht (engl. retinal nerve fiber layer), innere Grenzmembran. Rechts: Kennzeichnung der verschiedenen retinalen Zelltypen. Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert nach (15). 4
- Abb. 3: OCT-Darstellung des zentralen Augenhintergrundes.** In der linken Bildhälfte ist die kreisförmige Begrenzung der Makula (rote Umrandung) dargestellt. Zentral davon sind die Fovea (blass-rot) sowie die Foveola (rot) markiert. In der rechten Bildhälfte ist der Papillenrand (gelb) markiert. Zusätzlich zeigt das Bild die von der Papille austretenden Netzhautgefäße. Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.6
- Abb. 4: Schematische Darstellung der Kornea und des kornealen Nervenfaserverplexus.**
Von außen nach innen dargestellt sind die fünf Schichten der Hornhaut: mehrschichtiges, nicht verhorntes Plattenepithel (Epithel), Bowman-Lamelle, Stroma, Descemet-Membran, Endothel. Zusätzlich Darstellung der stromalen Nervenstränge, des subbasalen Nervenfaserverplexus sowie der terminalen Nervenfasern innerhalb des Epithels. Modifiziert nach (37,41). 8
- Abb. 5: Schematischer Aufbau des in der OCT genutzten Michelson-Interferometers.**
Das von der Lichtquelle ausgesendete Licht wird an einem halbdurchlässigen Spiegel aufgeteilt in einen Referenzstrahl und einen Probenstrahl. Der Referenzstrahl wird auf einen Referenzspiegel gerichtet und von diesem reflektiert. Der Probenstrahl wird auf die Retina geleitet, dessen Schichten das Licht unterschiedlich stark reflektieren. Die Länge des Referenzarms kann angepasst werden, um das von der Retina zurückkommende Signal anzupassen. Beide rückreflektierten Wellen werden zum Fotodetektor geleitet. Stimmen die optischen Weglängen beider Lichtstrahlen überein, kommt es zur Interferenz. Modifiziert nach (91,92). 15
- Abb. 6: Schematische Darstellung der OCT-Scanarten.** A-Scan: Erfassung des Tiefenprofils (blauer Pfeil) durch Messung des rückreflektierten Lichts in Abhängigkeit von der Tiefe des untersuchten Gewebes. B-Scan: Transversale Abtastung des Gewebes bei gleichzeitig erhobenen A-Scans (blaue Pfeile). 3D-Scan: Durch Erfassung mehrerer B-Scans können 3D-Scans generiert werden (95). Die grüne senkrechte Linie markiert die Foveola. B-Scans aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert. 16
- Abb. 7: Schematischer Aufbau der TD-OCT.** Das aus der Lichtquelle entsandte Licht wird durch einen Strahlenteiler in einen Proben- und einen Referenzstrahl aufgeteilt. Der Probenstrahl wird von den unterschiedlichen Strukturen der zu untersuchenden Probe reflektiert. Der Referenzstrahl wird von einem beweglichen Spiegel reflektiert. Das rückreflektierte Licht beider Arme wird auf einem Fotodetektor erfasst. Durch jeden reflektierten Probenstrahl an jeder Position kommt es zu einem entsprechenden

- Ausschlag des Detektorsignals, welcher im Anschluss in ein demoduliertes Signal transferiert wird. Modifiziert nach (94). 17
- Abb. 8: Schematischer Aufbau der SD-OCT.** Das von der Lichtquelle entsandte Licht wird ebenfalls durch einen Strahlenteiler in einen Referenzstrahl und einen Probenstrahl geteilt. Anders als bei der TD-OCT ist hier der Spiegel des Referenzarms fest. Das rückreflektierte Licht beider Arme wird durch ein Gitter spektral geteilt, sodass die einzelnen spektralen Komponenten von der Kamera erfasst werden können. Anschließend wird mittels Fourier-Transformation die Information über die Tiefenreflektivität der Probe an jeder Position erfasst. Modifiziert nach (94). 18
- Abb. 9, (a)-(c): SPECTRALIS® HRA+OCT,** Standort: Universitätsaugenklinik Düsseldorf. 23
- Abb. 10: B-Scan der Makula und Aufschlüsselung der einzelnen Netzhautschichten (rechts im Bild):** Retinale Nervenfaserschicht (RNFL), Ganglienzellschicht (GCL), innere plexiforme Schicht (IPL), innere Körnerschicht (INL), äußere plexiforme Schicht (OPL), äußere Körnerschicht (ONL), Fotorezeptorschicht (PHOTO) und retinales Pigmentepithel (RPE). Die grüne senkrechte Linie markiert die Foveola. Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert. 24
- Abb. 11: Thickness Profile eines Makula-Scans.** Links oben: Flächiger Scan der Makula mit Zentrierungsraster (grün). Rechts mittig (rot eingekreist): Auswahlmöglichkeit der unterschiedlichen retinalen Schichten (engl. layer). Hier wurde mit ‚Retina‘ die Gesamtschichtdicke ausgewählt. Rechts oben: B-Scan der Makula mit Markierung der Gesamtschichtdicke (zwischen den eher horizontal gelegenen roten Linien). Bei groben automatischen Segmentierungsfehlern konnten die roten Linien manuell korrigiert werden. Grün markiert: Foveola. Rechts unten: Darstellung der retinalen Gesamtschichtdicke (in μm) im Bereich der Foveola. Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert. 24
- Abb. 12: Arbeitsansicht der Thickness Map eines Makula-Scans.** Links oben: Flächiger Makula-Scan mit Rastereinteilung. Zusätzlich Markierung der einzelnen Messektoren des Makula-Scans (Foveola (C), parazentral (N2, T2, I2, S2) und peripher (N1, T1, I1, S1)). Links unten: B-Scan der Makula. Die roten Markierungen begrenzen die Gesamtschichtdicke der Retina, da zuvor in im Thickness Profile die Schicht ‚Retina‘ als Gesamtschichtdicke ausgewählt wurde. Auch in der Thickness Map lassen sich links mittig unter ‚Layer‘ die einzelnen retinalen Schichten auswählen. Die automatische Segmentierung wurde allerdings immer in der Thickness Profile Ansicht überprüft. Rechts mittig: Schichtdickenangabe der retinalen Gesamtschichtdicke in den einzelnen Sektoren (in μm). Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert. 25
- Abb. 13: SD-OCT-Scan der Makula:** Im Bereich der rot markierten Sektoren (N2, N1, I2, I1, T2, T1, S2, S1) wurden die automatischen Schichtdickenanalysen im Rahmen der vorliegenden Studie mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT durchgeführt. Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert. 26
- Abb. 14: Ansicht des Thickness Profile der Makula:** Rechts oben im Bild ist die Foveola rot markiert (senkrechte rote Markierung). Etwas weiter rechts davon wurde die dickste Stelle parazentral-nasal (grüne senkrechte Markierung) ermittelt. Die beiden eher horizontalen roten Markierungen begrenzen die retinale Gesamtschichtdicke. Rechts

unten im Bild ist hier mit 363 μm die Gesamtschichtdicke an der dicksten Stelle parazentral-nasal dargestellt. Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.26

Abb. 15: SD-OCT-Scan der Makula: Der rote Punkt stellt den Messpunkt der semi-automatischen Messungen an der Makula im Sektor N2 dar. Zusätzlich Darstellung der einzelnen Sektoren: zentral (Foveola, C), parazentral (N2, I2, T2, S2) und peripher (N1, I1, T1, S1). Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.27

Abb. 16: Arbeitsansicht des Thickness Profile eines peripapillären Scans. Links oben: zirkulärer Scan am Papillenrand (grün markiert). Rechts mittig (rot eingekreist): Auswahlmöglichkeit der unterschiedlichen retinalen Schichten (engl. layer). Hier wurde mit ‚Nerve Fiber Layer‘ die RNFL ausgewählt. Rechts oben: B-Scan des peripapillären Scans mit Begrenzung der RNFL (zwischen den eher horizontal gelegenen roten und blauen Linien). Links unten: Sektoren des peripapillären Scans, T = Temporal, TS = Temporal superior, NS = Nasal superior, N = Nasal, NI = Nasal inferior, TI = Temporal inferior sowie Gesamtdurchschnitt (G). Rechts unten: schematische Darstellung des Schichtdickenprofils des peripapillären Scans. Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.29

Abb. 17: Ansicht eines zirkulären, peripapillären Scans. Darstellung des Papillenrandes (grün) sowie der ausgewerteten Scanbereiche temporal (T, rot markiert), temporal superior (TS, gelb markiert) und temporal inferior (TI, blau markiert). Aufgenommen mittels der SPECTRALIS® HRA+OCT, Universitätsaugenklinik Düsseldorf, manuell modifiziert.29

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Ergebnisse von Visus und Kontaktsehen.** Visus in ETDRS-Score, Kontrastsehen in logCS. Gelb markiert: signifikante Veränderungen (Signifikanzniveau $p < 0,05$). DM: Diabetes mellitus, R: rechtes Auge, L: linkes Auge.32
- Tabelle 2: Normabweichende Funduskopiebefunde.** DM: Diabetes mellitus, R: rechtes Auge, L: linkes Auge.33
- Tabelle 3: Ergebnisse der automatischen Messungen an der Makula.** Mittelwert und Standardabweichung in μm . Gelb markiert: signifikante Veränderungen (Signifikanzniveau $p < 0,05$). DM: Diabetes mellitus, R: rechtes Auge, L: linkes Auge, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: innere plexiforme Schicht, N2: parazentraler nasaler makulärer Sektor, I2: parazentraler inferiorer makulärer Sektor, S2: parazentraler superiorer makulärer Sektor, N1: peripherer nasaler makulärer Sektor, T2: parazentraler temporaler makulärer Sektor.....34
- Tabelle 4: Ergebnisse der semi-automatischen Messungen an der Makula im Sektor N2.** Mittelwert und Standardabweichung in μm . Gelb markiert: signifikante Veränderungen (Signifikanzniveau $p < 0,05$). DM: Diabetes mellitus, N2: parazentraler nasaler makulärer Sektor, R: rechtes Auge, L: linkes Auge, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL/IPL: Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, INL/OPL: innere Körnerschicht und äußere plexiforme Schicht, ONL/FIS: äußere Körnerschicht und Fotorezeptorinnensegmente, FBBM: Fotorezeptoraußensegmente und retinales Pigmentepithel bis zur Bruch-Membran. .35
- Tabelle 5: Vergleich der Messmethoden an der Makula im Sektor N2.** Mittelwert und Standardabweichung in μm . Gelb markiert: hohe Übereinstimmungen und signifikante Veränderungen (Signifikanzniveau $p < 0,05$). ICC: Intraklassenkorrelationskoeffizient mit Konsistenzdefinition. ICC = 1: perfekte Übereinstimmung, ICC > 0,50 und < 1: hohe Übereinstimmung, ICC > 0,30 und < 0,50: mäßige Übereinstimmung, ICC > 0,10 und < 0,30: schlechte Übereinstimmung, ICC > 0 und < 0,10: sehr schlechte Übereinstimmung, ICC = 0: gar keine Übereinstimmung. N2: parazentraler nasaler Sektor, R: rechtes Auge, L: linkes Auge, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL/IPL: Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: innere plexiforme Schicht, INL/OPL: innere Körnerschicht und äußere plexiforme Schicht, INL: innere Körnerschicht, OPL: äußere plexiforme Schicht, ONL/FIS+FBBM: äußere Körnerschicht und Fotorezeptorinnensegmente sowie Fotorezeptoraußensegmente und retinales Pigmentepithel bis zur Bruch-Membran, ONL: äußere Körnerschicht, RPE: retinales Pigmentepithel, Photo: Fotorezeptorschicht.36
- Tabelle 6: Ergebnisse der Messungen an der Papille.** Mittelwert und Standardabweichung in μm . Gelb markiert: signifikante Veränderungen (Signifikanzniveau $p < 0,05$). DM: Diabetes mellitus, R: rechtes Auge, L: linkes Auge, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, INL/OPL: innere Körnerschicht und äußere plexiforme Schicht, ONL/FIS: äußere Körnerschicht und Fotorezeptorinnensegmente, T: temporaler Papillenrand, TS: temporal-superiorer Papillenrand.....37
- Tabelle 7: Korrelation Makula – Papille.** Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurde hier der Spearman Rangkorrelationskoeffizient ermittelt. Gelb markiert: Signifikante Veränderungen (Signifikanzniveau $p < 0,05$). N2: parazentraler nasaler

makulärer Sektor, T: temporaler Papillenrand, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL/IPL: Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, INL/OPL: innere Körnerschicht und äußere plexiforme Schicht, ONL/FIS: äußere Körnerschicht und Fotorezeptorinnensegmente.....38

Tabelle 8: Ergebnisse der Auswertung der vorhandenen kornealen Parameter. Gelb markiert: signifikante Veränderungen (Signifikanzniveau $p < 0,05$).38

Tabelle 9: Korrelation Makula – korneale Nervenfasern. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurde hier der Spearman Rangkorrelationskoeffizient ermittelt. Signifikanzniveau $p < 0,05$. N2: parazentraler nasaler makulärer Sektor, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: innere plexiforme Schicht.39

Tabelle 10: Korrelation Makula – korneale Nervenfasern: DM-Patienten. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurde hier der Spearman Rangkorrelationskoeffizient ermittelt. Signifikanzniveau $p < 0,05$. DM: Diabetes mellitus, N2: parazentraler nasaler makulärer Sektor, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: innere plexiforme Schicht.40

Tabelle 11: Korrelation Makula – korneale Nervenfasern: Gesunde Kontrollen. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurde hier der Spearman Rangkorrelationskoeffizient ermittelt. Signifikanzniveau $p < 0,05$. N2: parazentraler nasaler makulärer Sektor, FULL: Gesamtschichtdicke, RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: innere plexiforme Schicht.40

5 Literaturverzeichnis

1. Bikbova G, Oshitari T, Tawada A, Yamamoto S. Corneal changes in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 1. Juli 2012;8(4):294–302.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, u. a. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* Januar 2022;183:109119.
3. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet Lond Engl.* 2. April 2016;387(10026):1377–96.
4. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 29. März 2012;366(13):1227–39.
5. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arzteblatt Int.* Februar 2010;107(5):75–83; quiz 84.
6. Stitt AW, Lois N, Medina RJ, Adamson P, Curtis TM. Advances in our understanding of diabetic retinopathy. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 13. März 2013;125(1):1–17.
7. Jimenez-Baez MV, Marquez-Gonzalez H, Barcenas-Contreras R, Morales Montoya C, Espinosa-Garcia LF. Early diagnosis of diabetic retinopathy in primary care. *Colomb Medica Cali Colomb.* März 2015;46(1):14–8.
8. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, u. a. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology.* November 2021;128(11):1580–91.
9. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes Metab Rev.* November 1989;5(7):559–70.
10. Romero-Aroca P, Sagarra-Alamo R, Basora-Gallisa J, Basora-Gallisa T, Baget-Bernaldiz M, Bautista-Perez A. Prospective comparison of two methods of screening for diabetic retinopathy by nonmydriatic fundus camera. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 8. Dezember 2010;4:1481–8.
11. Yu FSX, Lee PSY, Yang L, Gao N, Zhang Y, Ljubimov AV, u. a. The impact of sensory neuropathy and inflammation on epithelial wound healing in diabetic corneas. *Prog Retin Eye Res.* Juli 2022;89:101039.
12. Roth M, Dierse S, Alder J, Holtmann C, Geerling G. Incidence, prevalence, and outcome of moderate to severe neurotrophic keratopathy in a German tertiary referral center from 2013 to 2017. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* Juni 2022;260(6):1961–73.
13. Schultz RO, Van Horn DL, Peters MA, Klewin KM, Schutt WH. Diabetic keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:180–99.
14. Mafee MF, Karimi A, Shah J, Rapoport M, Ansari SA. Anatomy and pathology of the eye: role of MR imaging and CT. *Neuroimaging Clin N Am.* Februar 2005;15(1):23–47.
15. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. *Dev Ophthalmol.* 2016;55:7–17.
16. de Campos VS, Calaza KC, Adesse D. Implications of TORCH Diseases in Retinal Development-Special Focus on Congenital Toxoplasmosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:585727.
17. Palanker D, Goetz G. Restoring Sight with Retinal Prostheses. *Phys Today.* Juli 2018;71(7):26–32.

18. Martínez-Lapiscina EH, Sanchez-Dalmau B, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Tercero-Urbe AI, Torres-Torres R, u. a. The visual pathway as a model to understand brain damage in multiple sclerosis. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. November 2014;20(13):1678–85.
19. De Clerck EEB, Schouten JSAG, Berendschot TTJM, Beckers HJM, Schaper NC, Schram MT, u. a. Loss of Temporal Peripapillary Retinal Nerve Fibers in Prediabetes or Type 2 Diabetes Without Diabetic Retinopathy: The Maastricht Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Februar 2017;58(2).
20. Schröder K, Szendroedi J, Benthin A, Gontscharuk V, Ackermann P, Völker M, u. a. German Diabetes Study - Baseline data of retinal layer thickness measured by SD-OCT in early diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. März 2019;97(2):e303–7.
21. De Clerck EEB, Schouten JSAG, Berendschot TTJM, Goezinne F, Dagnelie PC, Schaper NC, u. a. Macular thinning in prediabetes or type 2 diabetes without diabetic retinopathy: the Maastricht Study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. März 2018;96(2):174–82.
22. Stricker S, Oberwahrenbrock T, Zimmermann H, Schroeter J, Endres M, Brandt AU, u. a. Temporal retinal nerve fiber loss in patients with spinocerebellar ataxia type 1. *PloS One*. 2011;6(7):e23024.
23. Bogunović H, Kwon YH, Rashid A, Lee K, Critser DB, Garvin MK, u. a. Relationships of retinal structure and humphrey 24-2 visual field thresholds in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 9. Dezember 2014;56(1):259–71.
24. Reiner A, Fitzgerald MEC, Del Mar N, Li C. Neural control of choroidal blood flow. *Prog Retin Eye Res*. Mai 2018;64:96–130.
25. Varma DD, Cugati S, Lee AW, Chen CS. A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management. *Eye Lond Engl*. Juni 2013;27(6):688–97.
26. Zeng XX, Ng YK, Ling EA. Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Vis Neurosci*. Juni 2000;17(3):463–71.
27. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, u. a. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. September 2006;55(9):2401–11.
28. Ly A, Yee P, Vessey KA, Phipps JA, Jobling AI, Fletcher EL. Early inner retinal astrocyte dysfunction during diabetes and development of hypoxia, retinal stress, and neuronal functional loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2. Dezember 2011;52(13):9316–26.
29. Tao C, Zhang X. Development of astrocytes in the vertebrate eye. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat*. Dezember 2014;243(12):1501–10.
30. Willbold E, Berger J, Reinicke M, Wolburg H. On the role of Müller glia cells in histogenesis: only retinal spheroids, but not tectal, telencephalic and cerebellar spheroids develop histotypical patterns. *J Hirnforsch*. 1997;38(3):383–96.
31. Reichenbach A, Bringmann A. New functions of Müller cells. *Glia*. Mai 2013;61(5):651–78.
32. Poitry-Yamate CL, Poitry S, Tsacopoulos M. Lactate released by Müller glial cells is metabolized by photoreceptors from mammalian retina. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. Juli 1995;15(7 Pt 2):5179–91.
33. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res*. Oktober 2004;36(5):241–9.
34. Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Müller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes*. März 1998;47(3):445–9.

35. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, u. a. Muller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res.* Juli 2006;25(4):397–424.
36. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* März 2011;37(3):588–98.
37. Meeney A, Mudhar HS. Histopathological reporting of corneal pathology by a biomedical scientist: the Sheffield Experience. *Eye Lond Engl.* Februar 2013;27(2):272–6.
38. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol.* Februar 2018;66(2):190–4.
39. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea.* Mai 2001;20(4):374–84.
40. Busch V, Kaube S, Schulte-Mattler W, Kaube H, May A. Sumatriptan and corneal reflexes in headache-free migraine patients: a randomized and placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia Int J Headache.* Februar 2007;27(2):165–72.
41. Tomas-Juan J, Murueta-Goyena Larranaga A, Hanneken L. Corneal Regeneration After Photorefractive Keratectomy: A Review. *J Optom.* September 2015;8(3):149–69.
42. Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Llodes J, Gallar J. What Causes Eye Pain? *Curr Ophthalmol Rep.* 2015;3(2):111–21.
43. Mertsch S, Alder J, Dua HS, Geerling G. [Pathogenesis and epidemiology of neurotrophic keratopathy]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges.* Februar 2019;116(2):109–19.
44. You L, Kruse FE, Völcker HE. Neurotrophic factors in the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* März 2000;41(3):692–702.
45. Zhou Q, Yang L, Wang Q, Li Y, Wei C, Xie L. Mechanistic investigations of diabetic ocular surface diseases. *Front Endocrinol.* 2022;13:1079541.
46. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet Lond Engl.* 10. Juli 2010;376(9735):124–36.
47. Heng LZ, Comyn O, Peto T, Tadros C, Ng E, Sivaprasad S, u. a. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* Juni 2013;30(6):640–50.
48. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* Februar 2009;54(1):1–32.
49. Lynch SK, Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res.* 27. April 2017;
50. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, Stehouwer M, Garvin MK, Sonka M, u. a. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 14. Mai 2012;53(6):2715–9.
51. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PHB, Jeong W, Demirkaya N, u. a. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10. Mai 2016;113(19):E2655-2664.
52. Damian I, Nicoară SD. Correlations between Retinal Arterial Morphometric Parameters and Neurodegeneration in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with No or Mild Diabetic Retinopathy. *Med Kaunas Lith.* 5. März 2021;57(3).
53. El-Fayoumi D, Badr Eldine NM, Esmael AF, Ghalwash D, Soliman HM. Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thicknesses Are Reduced in Children With Type 1 Diabetes With No Evidence of Vascular Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1.

Oktober 2016;57(13):5355–60.

54. Kim K, Kim ES, Yu SY. Longitudinal Relationship Between Retinal Diabetic Neurodegeneration and Progression of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes. *Am J Ophthalmol*. Dezember 2018;196:165–72.
55. Kinuthia UM, Wolf A, Langmann T. Microglia and Inflammatory Responses in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol*. 2020;11:564077.
56. Rübsam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 22. März 2018;19(4).
57. Soni D, Sagar P, Takkar B. Diabetic retinal neurodegeneration as a form of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. September 2021;41(9):3223–48.
58. Bianco L, Arrigo A, Aragona E, Antropoli A, Berni A, Saladino A, u. a. Neuroinflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:937999.
59. Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, Lattanzio R, Egan C, Frydkjaer-Olsen U, u. a. Functional and Structural Findings of Neurodegeneration in Early Stages of Diabetic Retinopathy: Cross-sectional Analyses of Baseline Data of the EUROCONDOR Project. *Diabetes*. September 2017;66(9):2503–10.
60. Sergeys J, Etienne I, Van Hove I, Lefevre E, Stalmans I, Feyen JHM, u. a. Longitudinal In Vivo Characterization of the Streptozotocin-Induced Diabetic Mouse Model: Focus on Early Inner Retinal Responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. Februar 2019;60(2):807–22.
61. Ghafour IM, Foulds WS, Allan D, McClure E. Contrast sensitivity in diabetic subjects with and without retinopathy. *Br J Ophthalmol*. August 1982;66(8):492–5.
62. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B, Evans R, Molitch M, Senior B. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. Januar 1985;103(1):51–4.
63. Ismail GM, Whitaker D. Early detection of changes in visual function in diabetes mellitus. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom*. Januar 1998;18(1):3–12.
64. Stavrou EP, Wood JM. Letter contrast sensitivity changes in early diabetic retinopathy. *Clin Exp Optom*. Mai 2003;86(3):152–6.
65. Joltikov KA, de Castro VM, Davila JR, Anand R, Khan SM, Farbman N, u. a. Multidimensional Functional and Structural Evaluation Reveals Neuroretinal Impairment in Early Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. Mai 2017;58(6):BIO277–90.
66. Pramanik S, Chowdhury S, Ganguly U, Banerjee A, Bhattacharya B, Mondal LK. Visual contrast sensitivity could be an early marker of diabetic retinopathy. *Heliyon*. Oktober 2020;6(10):e05336.
67. Chien L, Liu R, Girkin C, Kwon M. Higher Contrast Requirement for Letter Recognition and Macular RGC+ Layer Thinning in Glaucoma Patients and Older Adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. Dezember 2017;58(14):6221–31.
68. Gastinger MJ, Kunselman AR, Conboy EE, Bronson SK, Barber AJ. Dendrite remodeling and other abnormalities in the retinal ganglion cells of Ins2 Akita diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Juni 2008;49(6):2635–42.
69. Meyer-Rusenber B, Pavlidis M, Stupp T, Thanos S. Pathological changes in human retinal ganglion cells associated with diabetic and hypertensive retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. Juli 2007;245(7):1009–18.

70. Mrugacz M, Bryl A, Zorena K. Retinal Vascular Endothelial Cell Dysfunction and Neuroretinal Degeneration in Diabetic Patients. *J Clin Med*. 25. Januar 2021;10(3).
71. Araszkiwicz A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Meller M, Bernardczyk-Meller J, Piłaciński S, Rogowicz-Frontczak A, u. a. Neurodegeneration of the retina in type 1 diabetic patients. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(10):464–70.
72. Sung JY, Lee MW, Lim HB, Ryu CK, Yu HY, Kim JY. The Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness/Vessel Density of Superficial Vascular Plexus Ratio According to the Progression of Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. Juni 2022;63(6):4.
73. van de Kreeke JA, Darma S, Chan Pin Yin JMPL, Tan HS, Abramoff MD, Twisk JWR, u. a. The spatial relation of diabetic retinal neurodegeneration with diabetic retinopathy. *PloS One*. 2020;15(4):e0231552.
74. Chen Y, Li J, Yan Y, Shen X. Diabetic macular morphology changes may occur in the early stage of diabetes. *BMC Ophthalmol*. 18. Januar 2016;16:12.
75. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. April 2003;27(2):283–90.
76. van Dijk HW, Kok PHB, Garvin M, Sonka M, Devries JH, Michels RPJ, u. a. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Juli 2009;50(7):3404–9.
77. Bronson-Castain KW, Barse MAJ, Neuville J, Jonasdottir S, King-Hooper B, Barez S, u. a. Early neural and vascular changes in the adolescent type 1 and type 2 diabetic retina. *Retina Phila Pa*. Januar 2012;32(1):92–102.
78. Mendez N, Kommana SS, Szirth B, Khouri AS. Structural Changes by Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 31. August 2015;10(2):271–6.
79. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, Garvin MK, Sonka M, Lee K, u. a. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Juli 2010;51(7):3660–5.
80. Mansoor H, Tan HC, Lin MTY, Mehta JS, Liu YC. Diabetic Corneal Neuropathy. *J Clin Med*. 6. Dezember 2020;9(12).
81. Lee PSY, Gao N, Dike M, Shkilnyy O, Me R, Zhang Y, u. a. Opposing Effects of Neuropilin-1 and -2 on Sensory Nerve Regeneration in Wounded Corneas: Role of Sema3C in Ameliorating Diabetic Neurotrophic Keratopathy. *Diabetes*. April 2019;68(4):807–18.
82. Roszkowska AM, Licitra C, Tumminello G, Postorino EI, Colonna MR, Aragona P. Corneal nerves in diabetes-The role of the in vivo corneal confocal microscopy of the subbasal nerve plexus in the assessment of peripheral small fiber neuropathy. *Surv Ophthalmol*. Juni 2021;66(3):493–513.
83. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, Allgeier S, Winter K, Ziegler I, u. a. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*. Juli 2014;63(7):2454–63.
84. De Clerck EEB, Schouten JSAG, Berendschot TTJM, Kessels AGH, Nuijts RMMA, Beckers HJM, u. a. New ophthalmologic imaging techniques for detection and monitoring of neurodegenerative changes in diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. August 2015;3(8):653–63.
85. Liu YC, Lin MTY, Mehta JS. Analysis of corneal nerve plexus in corneal confocal microscopy images. *Neural Regen Res*. April 2021;16(4):690–1.
86. Bitirgen G, Ozkagnici A, Malik RA, Kerimoglu H. Corneal nerve fibre damage precedes diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br*

Diabet Assoc. April 2014;31(4):431–8.

87. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, u. a. Optical coherence tomography. *Science*. 22. November 1991;254(5035):1178–81.
88. Hitzenberger CK, Drexler W, Leitgeb RA, Findl O, Fercher AF. Key Developments for Partial Coherence Biometry and Optical Coherence Tomography in the Human Eye Made in Vienna. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. Juli 2016;57(9):OCT460-474.
89. Fercher AF, Mengedoht K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett*. 1. März 1988;13(3):186–8.
90. Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, Ko T, Schuman JS, Kowalczyk A, u. a. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*. Oktober 2005;112(10):1734–46.
91. Leitgeb R, Hitzenberger C, Fercher A. Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 21. April 2003;11(8):889–94.
92. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. Januar 2004;137(1):156–69.
93. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, Kärtner FX, Schuman JS, Fujimoto JG. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med*. April 2001;7(4):502–7.
94. Walther J, Gaertner M, Cimalla P, Burkhardt A, Kirsten L, Meissner S, u. a. Optical coherence tomography in biomedical research. *Anal Bioanal Chem*. Juli 2011;400(9):2721–43.
95. Kraus MF, Potsaid B, Mayer MA, Bock R, Baumann B, Liu JJ, u. a. Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns. *Biomed Opt Express*. 1. Juni 2012;3(6):1182–99.
96. Sull AC, Vuong LN, Price LL, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Fujimoto JG, u. a. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina Phila Pa*. Februar 2010;30(2):235–45.
97. de Boer JF, Cense B, Park BH, Pierce MC, Tearney GJ, Bouma BE. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1. November 2003;28(21):2067–9.
98. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:426–58.
99. Katz G, Levkovitch-Verbin H, Treister G, Belkin M, Ilany J, Polat U. Mesopic foveal contrast sensitivity is impaired in diabetic patients without retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. Dezember 2010;248(12):1699–703.
100. Cabrera DeBuc D, Somfai GM. Early detection of retinal thickness changes in diabetes using Optical Coherence Tomography. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. März 2010;16(3):MT15-21.
101. Szendroedi J, Saxena A, Weber KS, Strassburger K, Herder C, Burkart V, u. a. Cohort profile: the German Diabetes Study (GDS). *Cardiovasc Diabetol*. 7. April 2016;15:59.
102. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye Lond Engl*. April 2009;23(4):884–9.
103. Chhablani J, Sharma A, Goud A, Peguda HK, Rao HL, Begum VU, u. a.

- Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Oktober 2015;56(11):6333–8.
104. Vujosevic S, Midena E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. *J Diabetes Res*. 2013;2013:905058.
105. Sotirchos ES, Seigo MA, Calabresi PA, Saidha S. Comparison of point estimates and average thicknesses of retinal layers measured using manual optical coherence tomography segmentation for quantification of retinal neurodegeneration in multiple sclerosis. *Curr Eye Res*. Januar 2013;38(1):224–8.
106. Seigo MA, Sotirchos ES, Newsome S, Babiarz A, Eckstein C, Ford E, u. a. In vivo assessment of retinal neuronal layers in multiple sclerosis with manual and automated optical coherence tomography segmentation techniques. *J Neurol*. Oktober 2012;259(10):2119–30.
107. Golbaz I, Ahlers C, Goesseringer N, Stock G, Geitzenauer W, Prünke C, u. a. Automatic and manual segmentation of healthy retinas using high-definition optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. März 2011;89(2):185–9.
108. Pierro L, Iuliano L, Cicinelli MV, Casalino G, Bandello F. Retinal neurovascular changes appear earlier in type 2 diabetic patients. *Eur J Ophthalmol*. 11. Mai 2017;27(3):346–51.
109. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Optic nerve degeneration and mitochondrial dysfunction: genetic and acquired optic neuropathies. *Neurochem Int*. Mai 2002;40(6):573–84.
110. Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, Cigada M, Giani A, Mariani C, u. a. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 5. September 2013;54(9):5953–8.
111. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, u. a. Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. *Eye Lond Engl*. April 2013;27(4):507–14.
112. Amano S, Kaji Y, Oshika T, Oka T, Machinami R, Nagai R, u. a. Advanced glycation end products in human optic nerve head. *Br J Ophthalmol*. Januar 2001;85(1):52–5.
113. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 13. Dezember 2001;414(6865):813–20.
114. Quelly A, Cheng H, Laron M, Schiffman JS, Tang RA. Comparison of optical coherence tomography and scanning laser polarimetry measurements in patients with multiple sclerosis. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. August 2010;87(8):576–84.
115. Fanihagh F, Kremmer S, Anastassiou G, Schallenberg M. Optical coherence tomography, scanning laser polarimetry and confocal scanning laser ophthalmoscopy in retinal nerve fiber layer measurements of glaucoma patients. *Open Ophthalmol J*. 2015;9:41–8.
116. Chen X, Nie C, Gong Y, Zhang Y, Jin X, Wei S, u. a. Peripapillary retinal nerve fiber layer changes in preclinical diabetic retinopathy: a meta-analysis. *PloS One*. 2015;10(5):e0125919.
117. Rebolleda G, Sánchez-Sánchez C, González-López JJ, Contreras I, Muñoz-Negrete FJ. Papillomacular bundle and inner retinal thicknesses correlate with visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 13. Januar 2015;56(2):682–92.
118. Jackson GR, Scott IU, Quillen DA, Walter LE, Gardner TW. Inner retinal visual

dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. Mai 2012;96(5):699–703.

119. Neriyanuri S, Pardhan S, Gella L, Pal SS, Ganesan S, Sharma T, u. a. Retinal sensitivity changes associated with diabetic neuropathy in the absence of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. September 2017;101(9):1174–8.

120. McAnany JJ, Park JC, Liu K, Liu M, Chen YF, Chau FY, u. a. Contrast sensitivity is associated with outer-retina thickness in early-stage diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. März 2020;98(2):e224–31.

121. Lupión Durán T, García-Ben A, Rodríguez Méndez V, Gálvez Alcázar L, García-Ben E, García-Campos JM. Study of visual acuity and contrast sensitivity in diabetic patients with and without non-proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. November 2021;41(11):3587–92.

122. Hafner J, Karst S, Sacu S, Scholda C, Pablik E, Schmidt-Erfurth U. Correlation between corneal and retinal neurodegenerative changes and their association with microvascular perfusion in type II diabetes. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. Juni 2019;97(4):e545–50.

123. Götze A, von Keyserlingk S, Peschel S, Jacoby U, Schreiver C, Köhler B, u. a. The corneal subbasal nerve plexus and thickness of the retinal layers in pediatric type 1 diabetes and matched controls. *Sci Rep*. 8. Januar 2018;8(1):14.

124. Andrade C. Multiple Testing and Protection Against a Type 1 (False Positive) Error Using the Bonferroni and Hochberg Corrections. *Indian J Psychol Med*. Februar 2019;41(1):99–100.

125. Serbecic N, Beutelspacher SC, Aboul-Enein FC, Kircher K, Reitner A, Schmidt-Erfurth U. Reproducibility of high-resolution optical coherence tomography measurements of the nerve fibre layer with the new Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. Juni 2011;95(6):804–10.

126. Krist R, Hoffmann EM, Schwenn O. [Reproducibility of measurements of the peripapillary retinal nerve fibre layer thickness. Optical coherence tomography versus retinal thickness analyzer]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. Dezember 2005;102(12):1175–8, 1180.

127. Cremasco F, Massa G, Gonçalves Vidotti V, Pedroso de Carvalho Lupinacci Á, Costa VP. Intrasession, intersession, and interexaminer variabilities of retinal nerve fiber layer measurements with spectral-domain OCT. *Eur J Ophthalmol*. Juni 2011;21(3):264–70.

128. Villain MA, Greenfield DS. Peripapillary nerve fiber layer thickness measurement reproducibility using optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*. Februar 2003;34(1):33–7.

129. Soltani-Moghadam R, Alizadeh Y, Kazemnezhad Leili E, Absari Haghighi M. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements with cirrus HD-OCT in glaucomatous eyes. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(1):113–7.

130. Labiris G, Giarmoukakis A, Katsanos A, Gkika MG, Fanariotis M, Pavlidou E, u. a. Reproducibility of OCT/SLO measurements in healthy eyes. *Eur J Ophthalmol*. Juni 2010;20(3):552–8.

131. Kochendörfer L, Bauer P, Funk J, Töteberg-Harms M. Posterior pole asymmetry analysis with optical coherence tomography. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. April 2014;231(4):368–73.

132. de Azevedo AGB, Takitani GE da S, Godoy BR, Marianelli BF, Saraiva V, Tavares IM, u. a. Impact of manual correction over automated segmentation of spectral domain

optical coherence tomography. *Int J Retina Vitreol*. 2020;6:4.

133. Hwang YH, Kim MK, Kim DW. Segmentation Errors in Macular Ganglion Cell Analysis as Determined by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. Mai 2016;123(5):950–8.

134. Ray R, Stinnett SS, Jaffe GJ. Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology. *Am J Ophthalmol*. Januar 2005;139(1):18–29.

135. Ho J, Sull AC, Vuong LN, Chen Y, Liu J, Fujimoto JG, u. a. Assessment of artifacts and reproducibility across spectral- and time-domain optical coherence tomography devices. *Ophthalmology*. Oktober 2009;116(10):1960–70.

136. Giani A, Cigada M, Esmaili DD, Salvetti P, Luccarelli S, Marziani E, u. a. Artifacts in automatic retinal segmentation using different optical coherence tomography instruments. *Retina Phila Pa*. April 2010;30(4):607–16.

137. Villarroel M, Ciudin A, Hernández C, Simó R. Neurodegeneration: An early event of diabetic retinopathy. *World J Diabetes*. 15. Mai 2010;1(2):57–64.

138. van der Heide FCT, Foreman YD, Franken IWM, Henry RMA, Kroon AA, Dagnelie PC, u. a. (Pre)diabetes, glycemia, and daily glucose variability are associated with retinal nerve fiber layer thickness in The Maastricht Study. *Sci Rep*. 22. Oktober 2022;12(1):17750.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Guthoff für die Bereitstellung des Themas dieser Dissertationsarbeit und für die Ermöglichung der Durchführung dieser in seiner Abteilung. Seinem unermüdlichen Interesse an der Arbeit als auch seiner stets engagierten, freundlichen und geduldigen Unterstützung verdanke ich sowohl das Fortschreiten der Studie als auch der Dissertationsschrift, ohne die die vorliegende Arbeit nicht hätte entstehen können.

Nicht minder großer Dank gilt Frau Dr. med. Katharina Schröder, deren außergewöhnliche zuverlässige Betreuung und unermüdlichen, geduldigen Interesse ich das Fortschreiten der Dissertationsarbeit verdanke. Sie unterstützte mich mit ihrem wertvollen Rat bei allen aufgetretenen praktischen und theoretischen Schwierigkeiten.

Großer Dank gebührt zudem Herrn Prof. Dr. med. Dan Ziegler für seine stetige Unterstützung sowie für die freundliche und engagierte Kooperation bei der Durchführung der Studie, ohne die die Realisierung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein herzliches Dankeschön gilt ferner Frau Jemina Benga und Frau Gerlinde Westphal für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Studie als auch bei praktischen und theoretischen Hindernissen.

Herzlich bedanken möchte ich mich des Weiteren bei Herrn Dipl.-Psych. Sebastian Waßenberg für die Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie für ihre verständnisvolle, motivierende und allzeit hilfsbereite Unterstützung bedanken, die die Grundlage für die Entstehung dieser Arbeit war.